

- For more records, click the Records link at page end.
- To change the format of selected records, select format and click Display Selected.
- To print/save clean copies of selected records from browser click Print/Save Selected.
- To have records sent as hardcopy or via email, click Send Results.

 Select All Clear Selections

Print/Save Selected

Send Results

Format

Display Selected

Free

1. 1/5/1 DIALOG(R)File 352:Derwent WPI (c) 2006 The Thomson Corporation. All rts. reserv.

0005486625

WPI Acc no: 1991-088495/199113

XRAM Acc no: C1991-037588

New pyrazole derivs. – used for treating inflammatory conditions, pain, collagen diseases, a
and immunity diseases

Patent Assignee: FUJISAWA PHARM CO LTD (FUJI); FUJISAWA PHARM CO LTDD (FUJI)

Inventor: KONISHI N; MATSUO M; NAKAMURA K; TSUJI K

Patent Family (26 patents, 27 countries)

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Update	Type
EP 418845	A	19910327	EP 1990117983	A	19900919	199113	B
NO 199004134	A	19910325				199121	E
CA 2025599	A	19910323				199122	E
AU 199063072	A	19910418				199123	E
FI 199004602	A	19910323				199125	E
JP 3141261	A	19910617	JP 1990252319	A	19900920	199130	E
ZA 199007282	A	19910731	ZA 19907282	A	19900912	199135	E
CN 1050382	A	19910403				199149	E
HU 57733	T	19911230				199206	E
US 5134142	A	19920728	US 1990582358	A	19900914	199233	E
AU 637142	B	19930520	AU 199063072	A	19900921	199327	E
HU 208122	B	19930830	HU 19905970	A	19900919	199340	E
RU 2021990	C1	19941030	SU 4831230	A	19900921	199525	E
EP 418845	B1	19950809	EP 1990117983	A	19900919	199536	E
DE 69021472	E	19950914	DE 69021472	A	19900919	199542	E
			EP 1990117983	A	19900919		
IL 95675	A	19960331	IL 95675	A	19900913	199622	E
IE 68857	B	19960724	IE 19903379	A	19900918	199644	E
ES 2088933	T3	19961001	EP 1990117983	A	19900919	199645	E
RU 2059622	C1	19960510	SU 5010250	A	19911202	199705	E
JP 2586713	B2	19970305	JP 1990252319	A	19900920	199714	E
PH 27357	A	19930621	PH 199041179	A	19900911	199721	E
NO 301006	B1	19970901	NO 19904134	A	19900921	199742	E
FI 102535	B1	19981231	FI 19904602	A	19900919	199906	E

Priority Applications (no., kind, date): GB 198921466 A 19890922; GB 19908399 A 1990041

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Alerting Abstract EP A

Pyrazole derivs. of formula (I) and their salts are new, where R1 = aryl (opt. substd. by at least one lower alkylsulphonyl, OH, lower alkylsulphonyloxy, NO₂, NH₂, lower alkylamino, acylamino or lower alkylamino, halo or acyloxy, acyl(amino), CN, halo, lower alkylthio, lower alkylsulphinyl or a heterocyclic gp. substd. with at least one lower alkylsulphinyl, halo, NH₂, lower alkylamino, acylamino, lower alkyl(acyl)amino, lower alkoxy, lower alkylsulphinyl or lower alkylsulphonyl. When R2 is CO₂H, esterified CO₂H or tri(halo)methyl, alkylamino, acylamino, lower alkyl(acyl)amino, OH or acyl), or a heterocyclic gp. substd. with at least one lower alkylthio, lower alkylsulphinyl, lower alkylsulphonyl, OH, lower alkylsulphinyl or a heterocyclic gp..

2 Cpd.s. are specifically claimed, e.g., 1-(4-fluorophenyl)-5-(4-methylsulphonyl) phenyl)pyrazole USE/ADVANTAGE – Used for treating inflammatory conditions, pain, collagen diseases, autoimmune diseases, cardiovascular and cerebrovascular diseases and diseases caused by hyperglycaemia and hypertension, aphthous ulcers, type I diabetes and aplastic anaemia.

Title Terms /Index Terms/Additional Words: NEW; PYRAZOLE; DERIVATIVE; TREAT; INFL

Class Codes

International Patent Classification

THIS PAGE BLANK (USPTO)

IPC	Class Level	Scope	Position	Status	Version Date
A61K-031/495; C07D-231/10; C07D-231/12; C07D-231/14			Main		"Version 7"
A61K-031/38; A61K-031/41; A61K-031/415; A61K-031/44; C07D-231/16; C07D-231/18; C07D-231/20; C07D-231/22; C07D-231/38; C07D-231/40; C07D-401/04; C07D-403/04; C07D-403/06; C07D-405/04; C07D-409/04; C07D-411/04; C07D-413/04; C07D-419/04			Secondary		"Version 7"

US Classification, Issued: 514255000, 514341000, 514381000, 514406000, 514407000, 544366000, 546279000, 548254000

File Segment: CPI

DWPI Class: B03

Manual Codes (CPI/A-N): B07-D08; B12-A07; B12-D01; B12-D02; B12-D03; B12-D07; B12-D08; B12-D09; B12-E02; B12-E08; B12-F01C; B12-G03; B12-G06; B12-H01; B12-H02; B12-H05; B12-K02; B12-K06; B12-L04

Derwent WPI (Dialog® File 352): (c) 2006 The Thomson Corporation. All rights reserved.

Select All
 Clear Selections
Print/Save Selected
Send Results
Display Selected
Format

Free

© 2006 Dialog, a Thomson business

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 特 許 公 報 (B 2)

(11)特許番号

第2586713号

(45)発行日 平成9年(1997)3月5日

(24)登録日 平成8年(1996)12月5日

(51)Int.Cl. ⁶	識別記号	府内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 231/12			C 0 7 D 231/12	C
A 6 1 K 31/415	ABE		A 6 1 K 31/415	ABE
C 0 7 D 231/14			C 0 7 D 231/14	
231/18			231/18	
231/38			231/38	A

請求項の数 6 (全 46 頁) 最終頁に続く

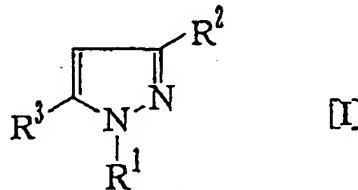
(21)出願番号	特願平2-252319	(73)特許権者	999999999 藤沢薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号
(22)出願日	平成2年(1990)9月20日	(72)発明者	松尾 昌昭 大阪府豊中市中桜塚5-4-12
(65)公開番号	特開平3-141261	(72)発明者	辻 喜良 大阪府岸和田市畠町170
(43)公開日	平成3年(1991)6月17日	(72)発明者	小西 信清 京都府長岡京市栗生田内22-7
(31)優先権主張番号	8 9 2 1 4 6 6 . 2	(72)発明者	中村 克哉 兵庫県神戸市東灘区御影山手2丁目22-20-306
(32)優先日	1989年9月22日		
(33)優先権主張国	イギリス (GB)		
(31)優先権主張番号	9 0 0 8 3 9 9 . 9		
(32)優先日	1990年4月12日		
(33)優先権主張国	イギリス (GB)		
		審査官	佐野 整博

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ピラゾール誘導体、その製造法およびそれを含有する医薬組成物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】式



[式中、R¹は低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、水酸基、低級アルキルスルホニルオキシ基、ニトロ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、アシルアミノ基および低級アルキル

(アシル)アミノ基からなる群より選ばれた置換基で置換されていてよいアリール基；またはピリジル基を、

R²はアミノ基、低級アルキルアミノ基、ハロゲン原子もしくはアシルオキシ基で置換されたメチル基；カルボキシ基；エステル化されたカルボキシ基；低級アルキル基、シクロ(低級)アルキル基、アリール基および水酸基からなる群より選ばれた置換基で置換されていてよいカルバモイル基；低級アルコキシ基で置換されていてよい低級アルカノイル基；ピロリジニルカルボニル基；N-メチルピペラジニルカルボニル基；低級アルキルスルホニル基；シアノ基；ハロゲン原子；低級アルキルチオ基；低級アルキルスルフィニル基；またはテトラゾリル基を、R³は低級アルキル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、ハロゲン原子、アミノ基、低級アルキルアミノ基、アシルアミノ基、低級アルキル(アシル)アミノ基、低級アルコキシ基、シアノ基、水酸基もしくはアシル基で置換されたアリール基；

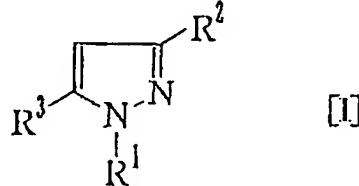
または低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基もしくは低級アルキルスルホニル基で置換されていてもよいチエニル基を示す。但し、R²がトリ（ハロ）メチル基である場合、R³は低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、アシルアミノ基、低級アルキル（アシル）アミノ基、水酸基もしくはアシル基で置換されたアリール基；または低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基もしくは低級アルキルスルホニル基で置換されたチエニル基であるか、またはR¹が低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、水酸基、低級アルキルスルホニルオキシ基、ニトロ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、アシルアミノ基および低級アルキル（アシル）アミノ基からなる群より選ばれた置換基で置換されたアリール基；またはピリジル基であり、R²がカルボキシ基、エステル化されたカルボキシ基または低級アルカノイル基である場合、R³は低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基または低級アルキルスルホニル基で置換されたアリール基；または低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基または低級アルキルスルホニル基で置換されたチエニル基である。】で表わされる化合物およびその塩。

【請求項2】 R²がアミノ基、低級アルキルアミノ基もしくはアシルオキシ基で置換されたメチル基；低級アルキル基、シクロ（低級）アルキル基、アリール基および水酸基からなる群より選ばれた置換基で置換されていてもよいカルバモイル基；低級アルコキシ基で置換されていてもよい低級アルカノイル基；ピロリジニルカルボニル基；N-メチルピペラジニルカルボニル基；シアノ基；ハロゲン原子；低級アルキルチオ基；低級アルキルスルフィニル基；低級アルキルスルホニル基；またはテトラゾリル基である請求項（1）に記載の化合物。

【請求項3】 R³が低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基もしくは低級アルキルスルホニル基で置換されたアリール基である請求項（2）に記載の化合物。

【請求項4】 R¹はハロゲン原子で置換されたフェニル基、R²はハロゲン原子、R³は低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基もしくは低級アルキルスルホニル基で置換されたフェニル基である請求項（3）に記載の化合物。

【請求項5】 式

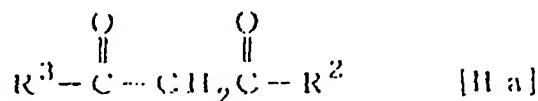


[式中、R¹は低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、水酸基、低級アル

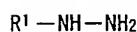
キルスルホニルオキシ基、ニトロ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、アシルアミノ基および低級アルキル

（アシル）アミノ基からなる群より選ばれた置換基で置換されていてもよいアリール基；またはピリジル基を、R²はアミノ基、低級アルキルアミノ基、ハロゲン原子もしくはアシルオキシ基で置換されたメチル基；カルボキシ基；エステル化されたカルボキシ基；低級アルキル基、シクロ（低級）アルキル基、アリール基および水酸基からなる群より選ばれた置換基で置換されていてもよいカルバモイル基；低級アルコキシ基で置換されていてもよい低級アルカノイル基；ピロリジニルカルボニル基；N-メチルピペラジニルカルボニル基；低級アルキルスルホニル基；シアノ基；ハロゲン原子；低級アルキルチオ基；低級アルキルスルフィニル基；またはテトラゾリル基を、R³は低級アルキル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、ハロゲン原子、アミノ基、低級アルキルアミノ基、アシルアミノ基、低級アルキル（アシル）アミノ基、低級アルコキシ基、シアノ基、水酸基もしくはアシル基で置換されたアリール基；または低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基もしくは低級アルキルスルホニル基で置換されていてもよいチエニル基を示す。但し、R²がトリ（ハロ）メチル基である場合、R³は低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、アシルアミノ基、低級アルキル（アシル）アミノ基、水酸基もしくはアシル基で置換されたアリール基；または低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基もしくは低級アルキルスルホニル基で置換されたチエニル基であるか、またはR¹が低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、ニトロ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、アシルアミノ基および低級アルキル（アシル）アミノ基からなる群より選ばれた置換基で置換されたアリール基；またはピリジル基であり、R²がカルボキシ基、エステル化されたカルボキシ基または低級アルカノイル基である場合、R³は低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基または低級アルキルスルホニル基で置換されたアリール基；または低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基または低級アルキルスルホニル基で置換されたチエニル基である。】で表わされる化合物またはその塩の製造法であつて、

式

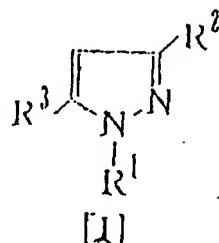


で表わされる化合物またはその塩を式



で表わされる化合物またはその塩と反応させて、

式



で表わされる化合物またはその塩（前記式中、R¹、R²、R³はそれぞれ前記定義の通りである）を得ることを特徴とする前記製造法。

【請求項6】請求項（1）に記載の化合物または医薬として許容されるその塩を有効成分として含有する抗炎症もしくは鎮痛剤。

【発明の詳細な説明】

この発明は新規なピラゾール誘導体およびその塩に関する。

さらに詳細には、この発明は、抗炎症、鎮痛、抗血栓作用を有する新規ピラゾール誘導体およびその塩、その製造法、それを含有する医薬組成物およびヒトあるいは動物での炎症症状、種々の疼痛、膠原病、自己免疫疾患、種々の免疫疾患、血栓病の治療および／または予防を目的とした医療に用いる方法、より具体的には、関節・筋肉の炎症と疼痛〔たとえば、慢性関節リウマチ、リウマチ性脊椎炎、骨関節症、痛風性関節炎など〕、炎症性皮膚症状〔たとえば、日焼、湿疹など〕、炎症性眼症状〔たとえば、結膜炎など〕、炎症が関与する肺疾患〔たとえば、喘息、気管支炎、ハト飼育者病、農夫肺など〕、症状を伴う消化器症状〔たとえば、アフタ性潰瘍、クローン病、萎縮性胃炎、変形性胃炎、潰瘍性大腸炎、小児脂肪便症、限局性回腸炎、過敏性腸症候群など〕、歯肉炎、術後または外傷後の炎症、疼痛、腫脹、発熱、炎症に伴う疼痛などの症状、特にリポキシゲナーゼ、シクロオキシゲナーゼ産物が因子であるもの、全身性エリテマトーデス、強皮症、多発性筋炎、結節性動脈周囲炎、リウマチ熱、シェーグレン症候群、ペーチェット病、甲状腺炎、I型糖尿病、ネフローゼ症候群、再生不良性貧血、重症筋無力症、ブドウ膜炎、接触性皮膚炎、乾癬、川崎症、サルコイドーシス、ホジキン病などの治療および／または予防の方法に関する。

さらに、目的化合物は高血糖または高脂血症が原因となる疾患、および循環器系疾患または脳血管疾患の治療薬および／または予防薬として有用であることが期待される。

この発明の目的は抗炎症、鎮痛、抗血栓作用を有する新規かつ有用なピラゾール誘導体およびその塩を提供することにある。

この発明の他の目的は、前記ピラゾール誘導体およびその塩の製造法を提供することにある。

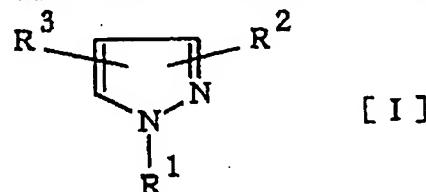
この発明のさらに他の目的は、前記ピラゾール誘導体

およびその医薬として許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物を提供することにある。

この発明のいま一つの目的は、前記ピラゾール誘導体およびその医薬として許容される塩を用いて炎症症状、種々の疼痛、その他前記疾患の治療法および／予防法を提供することにある。

抗炎症および鎮痛作用を持つピラゾール誘導体のあるものは、例えば、カナダ特許1130808、ヨーロッパ特許出願公開番号272704および293220に記載の如く、既に知られている。

この発明の目的化合物であるピラゾール誘導体は新規であり、下記の一般式〔I〕で表わされる化合物



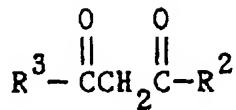
〔式中、R¹は低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、水酸基、低級アルキルスルホニルオキシ基、ニトロ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、アシルアミノ基および低級アルキル（アシル）アミノ基からなる群より選ばれた置換基で置換されていてもよいアリール基；または複素環基を、R²は水素原子；アミノ基、低級アルキルアミノ基、ハロゲン原子もしくはアシルオキシ基で置換されたメチル基；アシル基；アシルアミノ基；シアノ基；ハロゲン原子；低級アルキルチオ基；低級アルキルスルフィニル基；または複素環基を、R³は低級アルキル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、ハロゲン原子、アミノ基、低級アルキルアミノ基、アシルアミノ基、低級アルキル（アシル）アミノ基、低級アルコキシ基、シアノ基、水酸基もしくはアシル基で置換されたアリール基；または低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基もしくは低級アルキルスルホニル基で置換されていてもよい複素環基を示す。但し、R²がカルボキシ基、エステル化されたカルボキシ基またはトリ（ハロ）メチル基である場合、R³は低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、アシルアミノ基、低級アルキル（アシル）アミノ基、水酸基もしくはアシル基で置換されたアリール基；または低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基もしくは低級アルキルスルホニル基で置換された複素環基であるか、またはR¹が低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、水酸基、低級アルキルスルホニルオキシ基、ニトロ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、アシルアミノ基および低級アルキル（アシル）アミノ基からなる群より選ばれた置換基で置換されたアリール基；または複素環基である〕

およびその塩である。

て製造することができる。 ✓

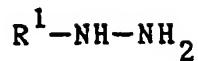
目的化合物 [I] またはその塩は下記の製造法によつ

製造法 1



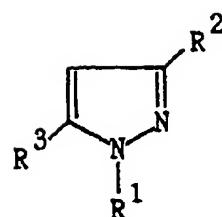
[II a]

またはその塩



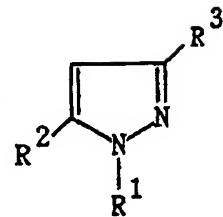
[III]

またはその塩



[I a]

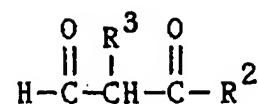
またはその塩



[I b]

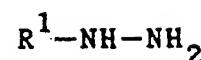
またはその塩

および／または

製造法 2

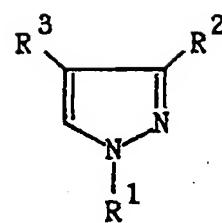
[II b]

またはその塩

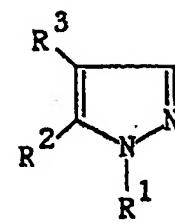


[III]

またはその塩



および／または

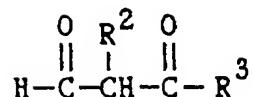


[I c]

またはその塩

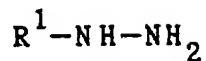
[I d]

またはその塩

製造法 3

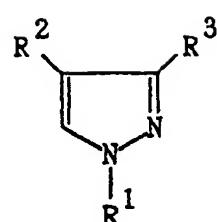
[II c]

またはその塩



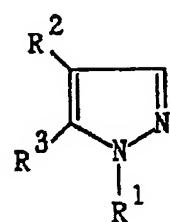
[III]

またはその塩



[I e]

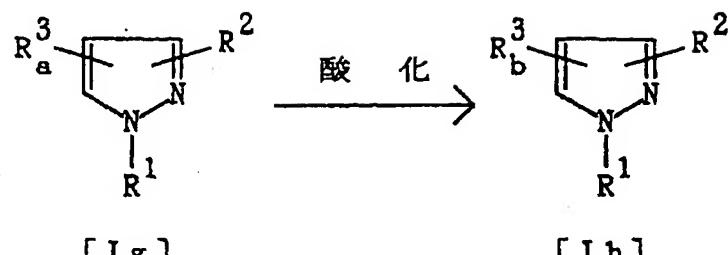
またはその塩



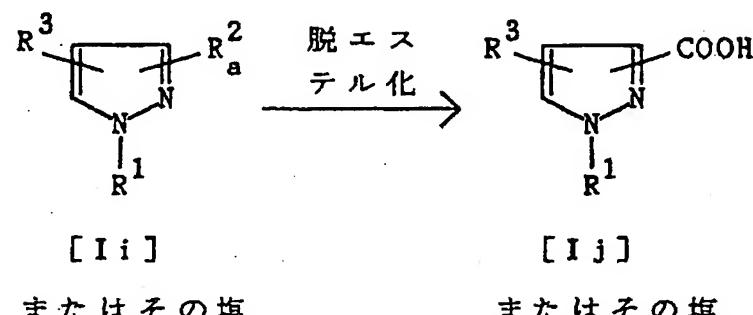
[I f]

またはその塩

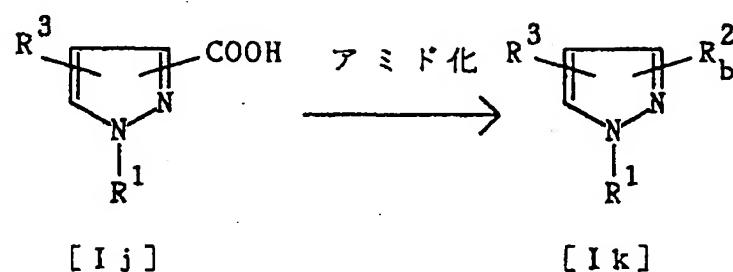
および／または

製造法 4

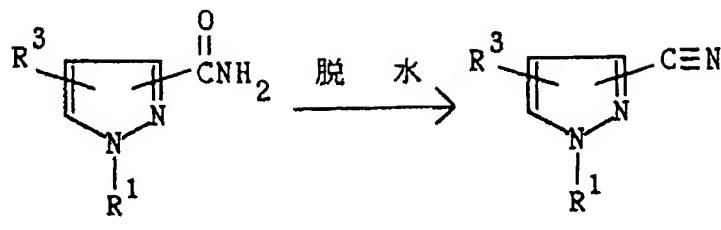
またはその塩
製造法 5



またはその塩 またはその塩

製造法 6

またはそのカルボ
キシ基における反
応性誘導体または
その塩 またはその塩

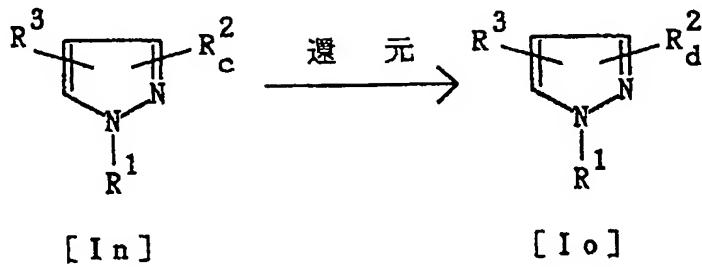
製造法 7

[Iℓ]

またはその塩

[Im]

またはその塩

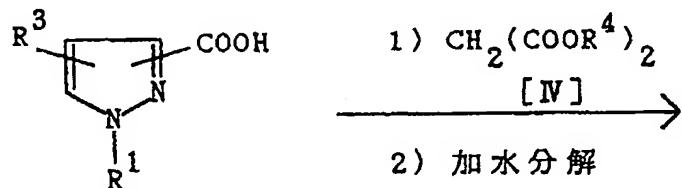
製造法 8

[In]

またはその塩

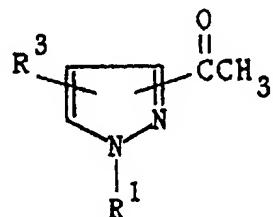
[Io]

またはその塩

製造法 9

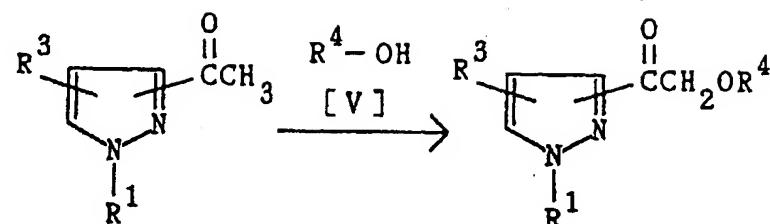
[Ij]

またはそのカルボキシ
基における反応性誘導
体またはその塩



[Ip]

またはその塩

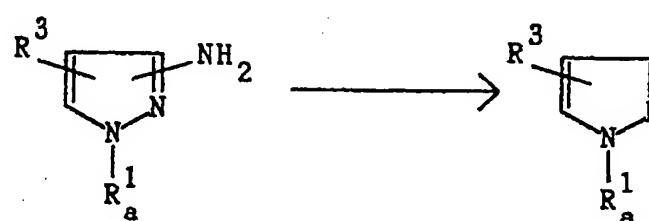
製造法10

[Ip]

またはその塩

[Iq]

またはその塩

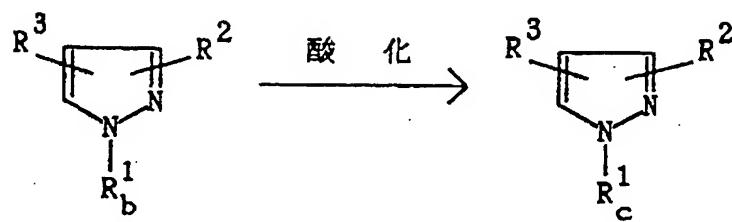
製造法11

[Vla]

またはその塩

[Ir]

またはその塩

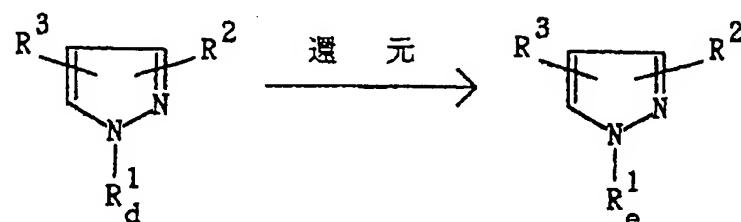
製造法12

[Is]

またはその塩

[It]

またはその塩

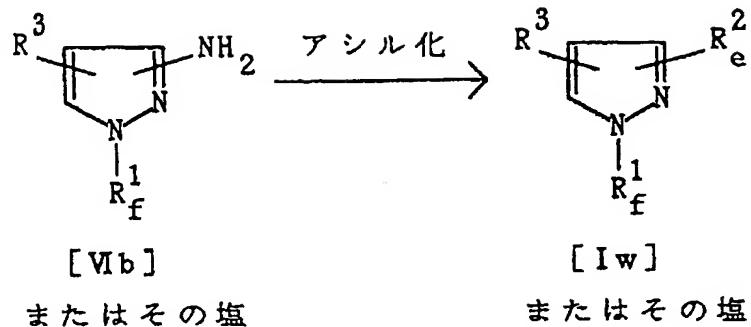
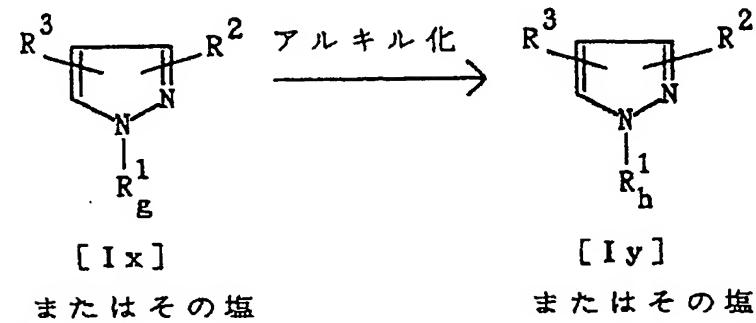
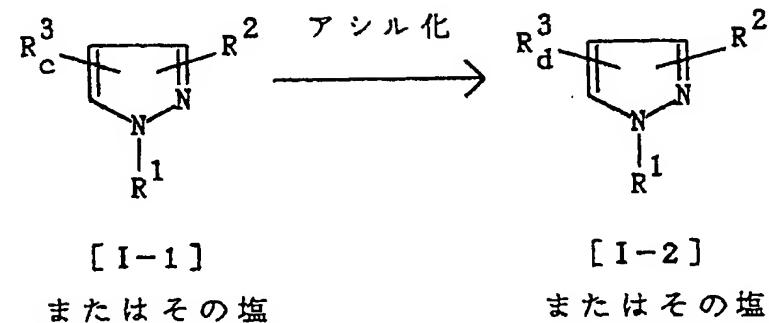
製造法13

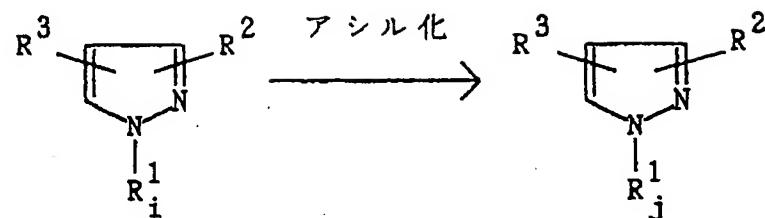
[Iu]

またはその塩

[Iv]

またはその塩

製造法 14製造法 15製造法 16

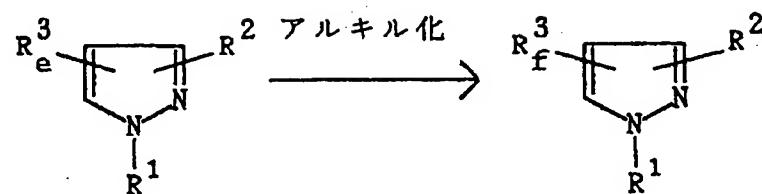
製造法17

[I-3]

またはその塩

[I-4]

またはその塩

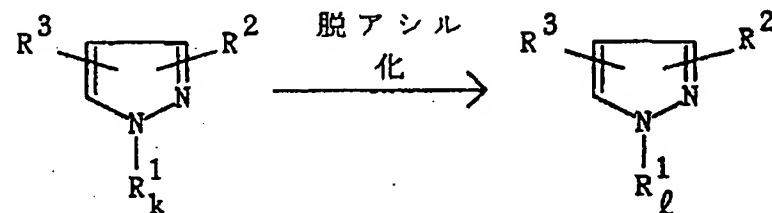
製造法18

[I-5]

またはその塩

[I-6]

またはその塩

製造法19

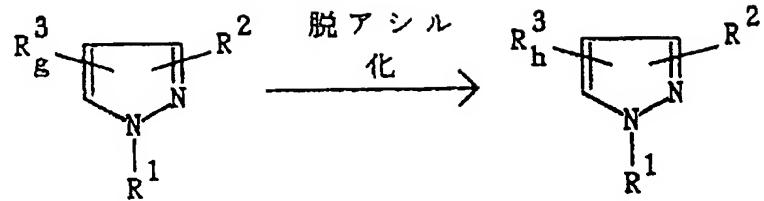
[I-7]

またはその塩

[I-8]

またはその塩

製造法 20



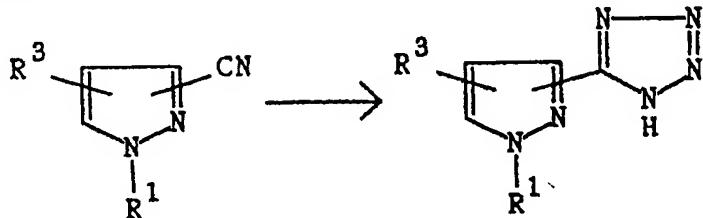
[I - 9]

またはその塩

[I-10]

またはその塩

製造法 21



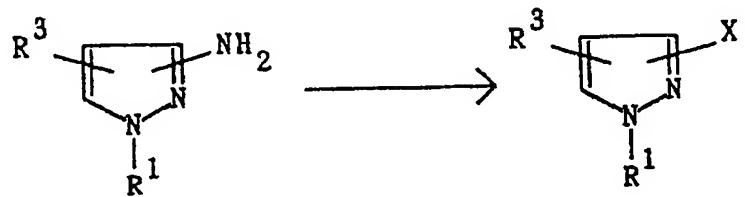
[Im]

またはその塩

[I-11]

またはその塩

製造法22



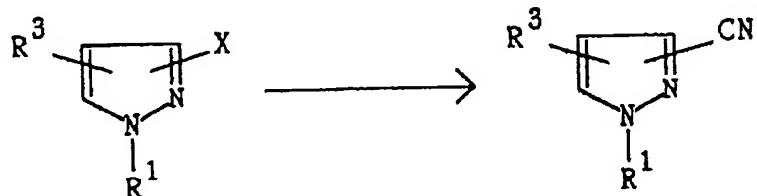
[VI]

またはその塩

[I-12]

またはその塩

製造法23



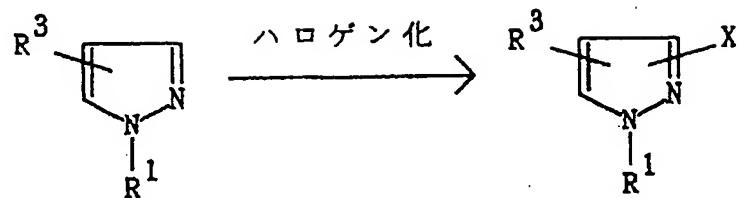
[I-12]

またはその塩

[Im]

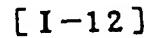
またはその塩

製造法24



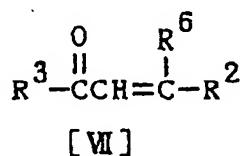
[I - 13]

またはその塩

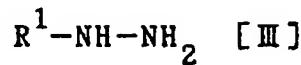


またはその塩

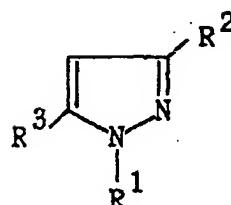
製造法 25



またはその塩



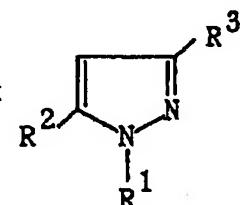
またはその塩



[I a]

またはその塩

[式中、R₁、R₂、R₃はそれぞれ前記定義の通りであり、R_{3a}はアリール基または複素環基で、それ低級アルキルチオ基で置換されており、R_{3b}はアリール基または複素環基で、それ低級アルキルスルフィニル基もしくは低級アルキルスルホニル基で置換されており、R_{2a}はエステル化されたカルボキシ基を、R_{2b}は低級アルキル基、アリール基、シクロ（低級）アルキル基および水酸基からなる群より選ばれた置換基で置換されていてもよいカルバモイル基または含窒素複素環カルボニル基を、R_{2c}は低級アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基を、R_{2d}は低級アルキル基で置換されていてもよいアミノメチル基を、R₄は低級アルキル基を、R_{1a}は低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、水酸基、低級アルキルスルホ



[ɪb]

またはその塩
 ニルオキシ基、ニトロ基、低級アルキルアミノ基、アシリアルアミノ基および低級アルキル（アシル）アミノ基からなる群より選ばれた置換基で置換されていてもよいアリール基または複素環基を、 R^1_b は低級アルキルチオ基で置換されたアリール基を、 R^1_c は低級アルキルスルフィニル基もしくは低級アルキルスルホニル基で置換されたアリール基を、 R^1_d はニトロ基で置換されたアリール基を、 R^1_e はアミノ基で置換されたアリール基を、 R^1_f は低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルオキシ基、ニトロ基、アシリアルアミノ基および低級アルキル（アシル）アミノ基からなる群より選ばれた置換基で置換されていてもよいアリール基または複素環基を、 R^2_a はアシリアルアミノ基を、 R^1_g はアミノ基もしくはアシリアルアミノ

基で置換されたアリール基を、 R^1_h は低級アルキルアミノ基もしくは低級アルキル（アシル）アミノ基で置換されたアリール基を、 R^3_c はアミノ基で置換されたアリール基を、 R^3_d はアシルアミノ基で置換されたアリール基を、 R^1_i はアミノ基で置換されたアリール基を、 R^1_j はアシルアミノ基で置換されたアリール基を、 R^3_e はアミノ基もしくはアシルアミノ基で置換されたアリール基を、 R^3_f は低級アルキルアミノ基もしくは低級アルキル（アシル）アミノ基で置換されたアリール基を、 R^1_k はアシルアミノ基もしくは低級アルキル（アシル）アミノ基で置換されたアリール基を、 R^3_g はアシルアミノ基もしくは低級アルキル（アシル）アミノ基で置換されたアリール基を、 R^3_h はアミノ基もしくは低級アルキルアミノ基で置換されたアリール基を、 X はハロゲン原子を、 R^6 は低級アルキルチオ基を示す。】

この明細書の以上の説明および以下の説明において、この発明の範囲に含まれる種々の定義の適当な例を次に詳細に説明する。

「低級」とは特に説明ない限り、炭素原子1ないし6個を意味する。

「低級アルキル基」および「低級アルキルチオ基」、「低級アルキルスルホニル基」、「低級アルキル（アシル）アミノ基」、「低級アルキルスルフィニル基」、「低級アルキルスルホニルオキシ基」の低級アルキル部分の適当な例としては、直鎖状または分枝鎖状のもの、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、 t -ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基などが挙げられ、それらの中でもメチル基が好ましい。

「低級アルコキシ基」の適当な例としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、 t -ブトキシ基などが挙げられ、それらの中でもメトキシ基が好ましい。

「アリール基」の適当な例としては、フェニル基、ナフチル基などが挙げられ、それらの中でもフェニル基が好ましい。

R^1 のアリール基は1ないし5個の既に述べた如き置換基で置換されていてもよく、 R^3 のアリール基は1ないし5個の既に述べた如き置換基で置換されており、それらの中でも好ましい置換基の数は1ないし3個である。

「複素環基」の適当な例としては、窒素原子、酸素原子または硫黄原子などのヘテロ原子を少なくとも1個を含む単環式または多環式の飽和または不飽和複素環基が挙げられる。

前記定義の「複素環基」の好ましい例としては、窒素原子1ないし4個を含む3ないし8員、より好ましくは5ないし6員の不飽和複素單環基、例えばピロビル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、ピリジル基、ピリジルN-オキシド基、ジヒドロピリジル基、テトラヒドロピ

リジル基、ピリミジル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、トリアジニル基、トリアゾリル基、テトラジニル基、テトラゾリル基など；窒素原子1ないし4個を含む3ないし8員、より好ましくは5ないし6員の飽和複素單環基、例えばピロリジニル基、イミダゾリジニル基、ピペリジノ基、ピペラジニル基など；窒素原子1ないし5個を含む不飽和複素環基、例えばインドリル基、イソインドリル基、インドリジニル基、ベンズイミダゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、インダゾリル基、ベンゾトリアゾリル基など；酸素原子1ないし2個および窒素原子1ないし3個を含む3ないし8員の不飽和複素單環基、例えばオキサゾリル基、イソオキサゾリル基、オキサジアゾリル基など；酸素原子1ないし2個および窒素原子1ないし3個を含む3ないし8員の飽和複素單環基、例えばホルモリノ基、シドノニル基など；酸素原子1ないし2個および窒素原子1ないし3個を含む不飽和複素環基、例えばベンゾキサゾリル基、ベンゾキサジアゾリル基など；硫黄原子1ないし2個および窒素原子1ないし3個を含む3ないし8員の不飽和複素單環基、例えばチアゾリル基、イソチアゾリル基、チアジアゾリル基など；硫黄原子1ないし2個を含む3ないし8員の不飽和複素單環基、例えばチエニル基など；硫黄原子1ないし2個および窒素原子1ないし3個を含む不飽和複素環基、例えばベンゾチアゾリル基、ベンゾチアジアゾリル基など；酸素原子1個を含む3ないし8員の不飽和複素單環基、例えばフリル基など；硫黄原子1ないし2個を含む不飽和複素環基、例えば、ベンゾチエニル基など；酸素原子1ないし2個を含む不飽和複素環基、例えばベンゾフラニル基など；などが挙げられる。

前記「複素環基」は既に述べた如き低級アルキル基で置換されていてもよく、それらの中でも好ましいものはピロリジニル基、N-メチルピペラジニル基、テトラゾリル基、チエニル基またはピリジル基である。

「シクロ（低級）アルキル基」の好ましい例としては、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基などが挙げられ、それらの中でもシクロプロピル基が好ましい。

「ハロゲン原子」の好ましい例としては、フッ素、塩素、臭素および沃素が挙げられ、それらの中でもフッ素が好ましい。

「低級アルキルアミノ（低級）アルキル基」の適当な例としては、モノーまたはジ（低級アルキル）アミノ置換低級アルキル基、例えばメチルアミノメチル基、メチルアミノエチル基、メチルアミノプロピル基、メチルアミノヘキシル基、エチルアミノメチル基、エチルアミノエチル基、エチルアミノプロピル基、エチルアミノヘキシル基、ジメチルアミノメチル基、ジメチルアミノエチル基、ジメチルアミノプロピル基、ジメチルアミノヘキシル基、ジエチルアミノメチル基、ジエチルアミノエチ

ル基、ジエチルアミノプロピル基、ジエチルアミノヘキシル基などが挙げられる。

「低級アルキルアミノ基」および「低級アルキルアミノメチル基」における低級アルキルアミノ部分の適當な例としては、モノーまたはジ(低級アルキル)アミノ基、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基などが挙げられる。

「ハロ(低級)アルキル基」の適當な例としては、クロロメチル基、フルオロメチル基、ブロモメチル基、ジフルオロメチル基、ジクロロメチル基、トリフルオロメチル基、トリクロロメチル基、2-フルオロエチル基などが挙げられる。

「アシリル基」および「アシリルオキシ基」、「アシリルアミノ基」、「低級アルキル(アシリル)アミノ基」におけるアシリル部分の適當な例としては、カルボキシ基；エステル化されたカルボキシ基；低級アルキル基、シクロ(低級)アルキル基、アリール基および水酸基からなる群より選ばれた置換基で置換されていてもよいカルバモイル基；低級アルコキシ基で置換されていてもよい低級アルカノイル基；複素環カルボニル基；低級アルキルスルホニル基などが挙げられる。

エステル化されたカルボキシ基は置換または無置換低級アルコキシカルボニル基(例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基、2-ヨードエトキシカルボニル基、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル基など)、置換または無置換アリールオキシカルボニル基(例えばフェノキシカルボニル基、4-ニトロフェノキシカルボニル基、2-ナフチルオキシカルボニル基など)、置換または無置換アル(低級)アルコキシカルボニル基(例えばベンジルオキシカルボニル基、フェネチルオキシカルボニル基、ベンズヒドリルオキシカルボニル基、4-ニトロベンジルオキシカルボニル基など)などであつてよい。

低級アルカノイル基としてはホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基などが挙げられる。

「複素環カルボニル基」における複素環部分としては、「複素環基」で示したものと同じである。

「複素環カルボニル基」の適當な例としては、ピロリジニルカルボニル基、イミダゾリジニルカルボニル基、ピペリジノカルボニル基、ピペリジニルカルボニル基、N-メチルピペリジニルカルボニル基などの含窒素複素環カルボニル基が挙げられ、それらの中でも好ましいものはピロリジニルカルボニル基またはN-メチルピペラジニルカルボニル基である。

「低級アルキルスルホニル基」の適當な例としてはメチルスルホニル基、エチルスルホニル基、ブロピルスルホニル基などが挙げられ、それらの中でもメチルスルホ

ニル基が好ましい。

「低級アルキルスルフィニル基」の適當な例としては、メチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基、ブロピルスルフィニル基などが挙げられ、それらの中でもメチルスルフィニル基が好ましい。

目的化合物[I]の塩の適當な例としては、慣用の無毒性の塩であつて、酸付加塩、例えば無機酸との付加塩(例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、磷酸塩など)、有機酸との付加塩(例えば、蟻酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタヌスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩など)、アミノ酸との塩(例えば、アルギニン塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩など)、金属塩、例えばアルカリ金属塩(例えば、ナトリウム塩、カリウム塩など)およびアルカリ土類金属塩(例えば、カルシウム塩、マグネシウム塩など)、アンモニウム塩、有機塩基との付加塩(例えば、トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩など)などが挙げられる。

目的化合物[I]の製造法を次に詳細に説明する。

製造法 1

化合物[I a]またはその塩および/または化合物[I b]またはその塩は、化合物[II a]またはその塩を化合物[III]またはその塩と反応させて製造することができる。

化合物[II a]および[III]の塩の適當な例としては、化合物[I]で示したものと同じものを例示することができる。

この反応は、通常、アルコール(例えば、メタノール、エタノールなど)、ジオキサン、テトラヒドロフラン、酢酸、その他反応に悪影響を及ぼさない有機溶媒などの慣用の溶媒中で行われる。

反応温度は特に限定されず、通常、加熱下で反応は行われる。

製造法 2

化合物[I c]またはその塩および/または化合物[I d]またはその塩は、化合物[II b]またはその塩を化合物[III]またはその塩と反応させて製造することができる。

化合物[II b]および[III]の塩の適當な例としては、化合物[I]で示したものと同じものが挙げられる。

この反応は、製造法1と実質的に同様の方法で行われるので、この反応の反応様式ならびに反応条件(例えば、溶媒、反応温度など)も製造法1に示した通りでよい。

製造法 3

化合物[I e]またはその塩および/または化合物[I f]またはその塩は化合物[II c]またはその塩を化合物[III]またはその塩と反応させることにより製造することができる。

化合物 [II c] および [III] の塩の適當な例としては化合物 [I] で示したものと同じものが挙げられる。

この反応は製造法 1 と實質的に同様に行われる所以、この反応の反応様式および反応条件（例えば、溶媒、反応温度など）も製造法 1 に示した通りでよい。

製造法 4

化合物 [I h] またはその塩は化合物 [I g] またはその塩を酸化剤と反応させることにより製造することができる。

適當な酸化剤としては、過酸化水素、ジョーンズ試薬、過酸（例えば、過酢酸、過安息香酸、m-クロロ過安息香酸など）、クロム酸、過マンガン酸カリウム、過沃素酸アルカリ金属（例えば、過沃素酸カリウムなど）などが挙げられる。

この反応は、通常、酢酸、ジクロロメタン、アセトン、酢酸エチル、クロロホルム、水、アルコール（例えば、メタノール、エタノールなど）などの反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

反応温度は特に限定されず、通常、冷却ないし加温下で反応は行われる。

この反応では、R¹ が低級アルキルチオ基で置換されたアリール基および／または R² が低級アルキルチオ基である化合物 [I g] を原料化合物として用いる場合、R¹ が低級アルキルスルフィニル基または低級アルキルスルホニル基で置換されたアリール基および／または R² が低級アルキルスルフィニル基または低級アルキルスルホニル基である化合物 [I h] が反応条件によって得られることがある。これらの場合もこの反応の範囲に含まれるものである。

製造法 5

化合物 [I j] およびその塩は化合物 [I i] またはその塩を脱エステル化反応に付すことによって製造することができる。

この反応は、加水分解、還元などの常法に従って行われる。

加水分解は塩基またはルイス酸を含む酸の存在下で行うことが好ましい。適當な塩基としては、無機塩基および有機塩基、例えば、アルカリ金属（例えば、ナトリウム、カリウムなど）、アルカリ土類金属（例えば、マグネシウム、カルシウムなど）、それらの水酸化物もしくは炭酸塩もしくは炭酸水素塩、トリアルキルアミン（例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミンなど）、ピコリン、1,5-ジアザビシクロ [4.3.0] ノネン-5、1,4-ジアザビシクロ [2.2.2] オクタン、1,8-ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデセン-7などが挙げられる。適當な酸としては、有機酸（例えば、蟻酸、酢酸、プロピオン酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸など）、無機酸（例えば、塩酸、臭化水素酸、沃化水素酸、硫酸など）およびルイス酸（例えば、三臭化ホウ素など）などが挙げられる。

反応は、通常、水、アルコール（例えば、メタノール、エタノールなど）、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、それらの混合物、その他反応に悪影響を及ぼさない溶媒などの溶媒中で行われる。液状の塩基または酸は溶媒としても用いることができる。反応温度は特に限定されず、通常、冷却ないし加温下で反応は行われる。

反応は、エステル部分、例えば、4-ニトロベンジル、2-ヨードエチル、2,2,2-トリクロロエチルなどの脱離に好適に用いることができる。脱離反応に適用できる還元方法としては化学還元および接触還元が挙げられる。

化学還元に用いられる適當な還元剤としては、金属（例えば、錫、亜鉛、鉄など）または金属化合物（例えば、塩化クロム、酢酸クロムなど）と有機もしくは無機酸（例えば、蟻酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、塩酸、臭化水素酸など）との組合である。

接触還元に用いられる適當な溶媒としては、白金触媒（例えば、白金板、白金海綿、白金黒、コロイド合金、酸化白金、白金線など）、パラジウム触媒（例えば、パラジウム海綿、パラジウム黒、酸化パラジウム、パラジウム炭、コロイドパラジウム、パラジウム-硫酸バリウム、パラジウム-炭酸バリウムなど）、ニッケル触媒（例えば、還元ニッケル、酸化ニッケル、ラネーニッケルなど）、コバルト触媒（例えば、還元コバルト、ラネーコバルトなど）、鉄触媒（例えば、還元鉄、ラネー鉄など）、銅触媒（例えば、還元銅、ラネー銅、ウルマン銅など）などの慣用のものが挙げられる。

還元は、通常、水、アルコール（例えば、メタノール、エタノール、プロパンオールなど）、N,N-ジメチルホルムアミドまたはそれらの混合物など反応に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒中で行われる。さらに、化学還元に用いられる前記酸が液状の場合、これらは溶媒としても使用することができる。また、接触還元に用いられる溶媒の適當な例としては、前記溶媒、その他ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランなどの慣用の溶媒またはそれらの混合物が挙げられる。

反応温度は特に限定されず、通常、冷却ないし加温下で反応は行われる。

この反応では、R¹ が低級アルコキシ基で置換されたアリール基である化合物 [I i] を原料化合物として用いる場合、R¹ が水酸基で置換されたアリール基である化合物 [I j] が反応条件によって得られることがある。これらの場合もこの反応の範囲に含まれるものである。

製造法 6

化合物 [I k] またはその塩は化合物 [I j] またはそのカルボキシ基における反応性誘導体またはその塩をアミンまたはホルムアミドおよびアルカリ金属アルコキシドと反応させることによって製造することができる。

「アミン」の適當な例としては、アンモニア、低級ア

ルキルアミン、アリールアミン、シクロ(低級)アルキルアミン、低級アルキルヒドロキシルアミン、アミノ酸、含窒素複素環式化合物などが挙げられる。

低級アルキルアミンとしては、モノーまたはジ(低級)アルキルアミン、例えば、メチルアミン、エチルアミン、プロピルアミン、イソプロピルアミン、ブチルアミン、イソブチルアミン、ペンチルアミン、ヘキシルアミン、ジメチルアミン、ジエチルアミン、ジブロピルアミン、ジブチルアミン、ジーイソプロピルアミン、ジペンチルアミン、ジヘキシルアミンなどが挙げられ、それらの中でもメチルアミンまたはジメチルアミンが好ましい。

アリールアミンとしては、アニリン、ナフチルアミンなどが挙げられる。シクロ(低級)アルキルアミンとしてはシクロプロピルアミン、シクロブチルアミン、シクロペンチルアミン、シクロヘキシルアミンなどが挙げられ、それらの中でも好ましいものはシクロプロピルアミンである。

低級アルキルヒドロキシルアミンとしては、メチルヒドロキシルアミン、エチルヒドロキシルアミン、プロピルヒドロキシルアミン、ブチルヒドロキシルアミン、イソブロピルヒドロキシルアミンなどが挙げられ、それらの中でもメチルヒドロキシルアミンが好ましい。

アミノ酸としては、グリシン、アラニン、 β -アラニン、イソロイシン、チロシンなどが挙げられ、それらの中でもグリシンが好ましい。

含窒素複素環式化合物としては、N含有またはNおよびS含有またはNおよびO含有5~6員の飽和複素環式化合物、例えば、ピロリジン、イミダゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、N-(低級)アルキルピペラジン(例えば、N-メチルピペラジン、N-エチルピペラジンなど)、モルホリン、チオモルホリンなどが挙げられ、それらの中でもピロリジンまたはN-メチルピペラジンが好ましい。

「アルカリ金属アルコキシド」の適当な例としては、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム α -ブロキシドなどが挙げられる。

化合物[I-j]のカルボキシ基における適当な反応性誘導体としては、エステル、酸ハロゲン化物、酸無水物などが挙げられる。反応性誘導体の適当な例としては酸ハロゲン化物(例えば、酸塩化物、酸臭化物など)；対称形酸無水物;1,1'-カルボニルジイミダゾールあるいは脂肪族酸(例えば、酢酸、ピバル酸など)などの酸または置換炭酸(例えば、ジアルキル炭酸、ジフェニル炭酸など)との混合酸無水物；低級アルキルエステル(例えばメチルエステル、エチルエステル、プロピルエステル、ヘキシルエステルなど)、置換または無置換アル(低級)アルキルエステル(例えばベンジルエステル、ベンズヒドリルエステル、 ρ -クロロベンジルエステルなど)、置換または無置換アリールエステル(例えばフ

ェニルエステル、トリルエステル、4-ニトロフェニルエステル、2,4-ジニトロフェニルエステル、ペンタクロロフェニルエステル、ナフチルエステルなど)などのエステルあるいはN,N-ジメチルヒドロキシルアミン、N-ヒドロキシスクリンイミド、N-ヒドロキシフルイミドまたは1-ヒドロキシ-6-クロロ-1H-ベンゾトリアゾールとのエステルなどが挙げられる。

反応は、通常、水、アセトン、ジオキサン、クロロホルム、塩化メチレン、塩化エチレン、テトラヒドロフラン、ホルムアミド、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミド、ピリジン、その他反応に悪影響を及ぼさない有機溶媒などの慣用の溶媒中で行われる。これらの溶媒の中、親水性溶媒は水との混合物として用いることができる。

反応に化合物[I-j]を遊離酸の形で用いる場合、慣用の縮合剤、例えば、N,N'-ジシクロヘキシカルボジイミド、N-シクロヘキシル-N'-モルホリノエチルカルボジイミド、N-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、塩化チオニル、塩化オキサリル、低級アルコキシカルボニルハロゲン化物(例えば、クロロ蟻酸エチル、クロロ蟻酸イソブチルなど)、1-(ρ -クロロベンゼンスルホニルオキシ)-6-クロロ-1H-ベンゾトリアゾールなどの存在下で行うことが好ましい。反応は、また、慣用の塩基、例えばトリエチルアミン、ピリジン、水酸化ナトリウムなどの存在下で行うことが好ましい。

反応温度は特に限定されず、冷却ないし加熱下で反応は行われる。

製造法7

化合物[I-m]またはその塩は化合物[I-i]またはその塩を脱水剤と反応させることにより製造することができる。

脱水剤の適當な例としては、炭化物(例えば、五酸化二磷、五塩化二磷、オキシ塩化磷など)、塩化チオニル、酸無水物(例えば、無水酢酸など)、ホスゲン、塩化アリールスルホニル(例えば、塩化ベンゼンスルホニル、塩化 p -トルエンスルホニルなど)、塩化メタンスルホニル、スルファミン酸、スルファミン酸アンモニウム、N,N'-ジシクロヘキシカルボジイド、ハロゲン化低級アルコキシカルボニル(例えば、クロロ蟻酸エチルなど)などが挙げられる。

反応は、通常、アセトニトリル、塩化メチレン、塩化エチレン、ベンゼン、N,N-ジメチルホルムアミド、ピリジン、その他反応に悪影響を及ぼさない有機溶媒などの慣用の溶媒中で行われる。

さらに、前記脱水剤が液状の場合、それらは溶媒としても使用することができる。

反応温度は特に限定されず、加温ないし加熱下で反応は行われる。

この反応では、塩化メチルスルホニルを脱水剤とし

て、またR¹が水酸基で置換されたアリール基および／またはR³がアミノ基で置換されたアリール基である化合物[I i]を原料化合物として用いる場合、R¹がメチルスルホニルオキシ基で置換されたアリール基および／またはR³がメチルスルホニアミノ基で置換されたアリール基である化合物[I m]が反応条件によって得られることがある。これらの場合もこの反応の範囲に含まれるものである。

製造法8

化合物[I o]またはその塩は化合物[I n]またはその塩を還元剤と反応させることによって製造することができる。

適当な還元剤としては、ジボラン、水素化アルミニウムリチウムなどが挙げられる。

反応は、通常、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、その他反応に悪影響を及ぼさない有機溶媒などの慣用の溶媒中で行われる。

反応温度は特に限定されず、冷却ないし加熱下で反応は行われる。

製造法9

化合物[I p]は下記の方法によって製造することができる。

すなわち、1) 化合物[I j]またはそのカルボキシ基における反応性誘導体またはその塩をまず化合物[V]と反応させ、次いで、2) 得られた生成物を加水分解に付す。

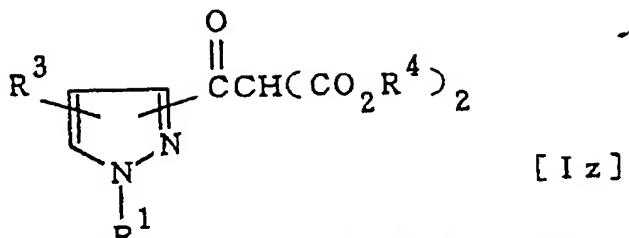
化合物[I j]のカルボキシ基における反応性誘導体の適当な例としては、酸ハロゲン化物（例えば、酸塩化物、酸臭化物など）などが挙げられる。

第一の工程では、反応は塩基、例えばアルカリ金属（例えば、リチウム、ナトリウム、カリウムなど）、アルカリ土類金属（例えば、カルシウム、マグネシウムなど）、水素化アルカリ金属（例えば、水素化ナトリウムなど）、水素化アルカリ土類金属（例えば、水素化カルシウムなど）、アルカリ金属アルコキシド（例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムt-ブロキシドなど）、アルカリ土類金属アルコキシド（例えば、マグネシウムメトキシド、マグネシウムエトキシドなど）などの存在下で行うことが好ましい。

反応は、通常、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどの反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

反応温度は特に限定されず、冷却ないし加熱下で反応は行われる。

この反応では、式



(式中、R¹、R³、R⁴はそれぞれ前記定義の通りである)
で表わされる化合物またはその塩が得られることがある。

化合物[I z]またはその塩をさらに加水分解に付して、化合物[I p]またはその塩を得る。

加水分解は酸の存在下で行うことが好ましい。

適当な酸としては製造法5で示したものと同じものを例示することができる。

この加水分解の反応様式および反応条件は製造法5で説明したものと参照することができる。

製造法10

化合物[I q]またはその塩は化合物[I p]またはその塩を化合物[V]と反応させることによって製造することができる。

この反応はタリウム(III)塩（例えば、硝酸タリウム(III)など）などの存在下で行うことが好ましい。

反応は、通常、ジオキサン、テトラヒドロフラン、その他反応に悪影響を及ぼさない有機溶媒などの溶媒中で行われる。

反応温度は特に限定されず、室温または加温ないし加熱下で反応を行うことが好ましい。

製造法11

化合物[I r]またはその塩は化合物[VI a]またはその塩を亜硝酸化合物と反応させることによって製造することができる。

化合物[VI a]の適当な塩としては化合物[I]で示したものと同じものを例示することができます。

適当な亜硝酸化合物の例としては亜硝酸アルカリ金属（例えば、亜硝酸ナトリウム、亜硝酸カリウムなど）、亜硝酸アルキル（例えば、亜硝酸t-ブチルなど）などが挙げられる。

この反応は、通常、塩化第二銅、次亜磷酸などの存在下で行われる。

反応は、通常、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、その他反応に悪影響を及ぼさない有機溶媒などの溶媒中で行われる。

反応温度は特に限定されず、冷却ないし加熱下で反応は行われる。

製造法12

化合物[I t]またはその塩は化合物[I s]またはその塩を酸化剤と反応させることによって製造することができる。

この反応は、製造法4と実質的に同様に行われるの

で、この反応の反応様式および反応条件（例えば、溶媒、反応温度など）も製造法4に示した通りでよい。

この反応では、R²が低級アルキルチオ基および／またはR³が低級アルキルチオ基で置換されたアリール基または低級アルキルチオ基で置換された複素環基である化合物[I s]を原料化合物として用いる場合、R²が低級アルキルスルフィニル基または低級アルキルスルホニル基および／またはR³が低級アルキルスルフィニル基または低級アルキルスルホニル基で置換されたアリール基または同様に置換された複素環基である化合物[I t]が反応条件によって得られることがある。これらの場合もこの反応の範囲に含まれるものである。

製造法13

化合物[I v]またはその塩は化合物[I u]またはその塩を還元することによって製造することができる。

反応は化学還元および接触還元を含み、これらは常法によって行われる。

化学還元に用いられる還元剤の適当な例としては、金属（例えば、錫、亜鉛、鉄など）、前記金属および／または金属化合物（例えば、塩化クロム、酢酸クロムなど）と有機もしくは無機酸（例えば、蟻酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、塩酸、臭化水素酸など）との組合せ、前記金属および／または金属化合物と塩基（例えば、アンモニア、塩化アンモニウム、水酸化ナトリウムなど）との組合せ、水素化金属化合物、例えば、水素化アルミニウム化合物（例えば、水素化アルミニウムリチウム、水素化アルミニウムナトリウム、水素化アルミニウム、水素化トリメトキシアルミニウムリチウム、水素化トリー-トキシアルミニウムリチウムなど）、水素化硼素化合物（例えば、水素化硼素ナトリウム、水素化硼素リチウム、水素化シアノ硼素ナトリウム、水素化硼素テトラメチルアンモニウム、ボラン、ジボランなど）、焼成物（例えば、三塩化燐、三臭化燐、トリフェニルホスフィン、トリエチルホスフィンなど）などが挙げられる。

接触還元に用いられる接触の適当な例としては、白金触媒（例えば、白金板、白金海綿、白金黒、コロイド白金、酸化白金、白金線など）、パラジウム触媒（例えば、パラジウム海綿、パラジウム黒、酸化パラジウム、パラジウム炭、コロイドパラジウム、パラジウム-硫酸バリウム、パラジウム-炭酸バリウムなど）、ニッケル触媒（例えば、還元ニッケル、酸化ニッケル、ラネニッケルなど）、コバルト触媒（例えば、還元コバルト、ラネーコバルトなど）、鉄触媒（例えば、還元鉄、ラネー鉄など）、銅触媒（例えば、還元銅、ラネー銅、ウルマン銅など）などの慣用のものが挙げられる。

還元は、通常、触媒の存在下で行われる。使用される溶媒の適当な例としては、水、アルコール（例えば、メタノール、エタノール、ブロバノールなど）、アセトニトリル、その他の慣用の有機溶媒、例えば、ジエチルエ

ーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランなど、またはそれらの混合物などが挙げられる。

反応温度は特に限定されず、加温ないし加熱下で反応を行うことが好ましい。

製造法14

化合物[I w]またはその塩は化合物[VI b]またはその塩をアシル化剤と反応させることによって製造することができる。

化合物[VI b]の適当な塩としては、化合物[I]で示したものと同じものを例示することができる。

アシル化剤としては、式R⁵-OH（式中、R⁵は既に述べた如きアシル基またはその反応性誘導体を示す）で表わされる有機酸が挙げられる。

有機酸の反応性誘導体の適当な例としては、酸ハロゲン化物（例えば、酸塩化物、酸臭化物など）、酸アジド、酸無水物、活性アミド、活性エステルなどの慣用のものが挙げられる。

遊離酸をアシル化剤として用いる場合、アシル化反応は、N,N'-ジジシクロヘキシカルボジイミドなどの慣用の縮合剤の存在下で行うことが好ましい。

反応は、通常、水、アセトン、ジオキサン、クロロホルム、塩化メチレン、アセトニトリル、塩化エチレン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミド、ピリジン、その他反応に悪影響を及ぼさない有機溶媒またはそれらの混合物などの慣用の溶媒中で行われる。

反応は、また、トリエチルアミン、ピリジン、水酸化ナトリウムなどの慣用の塩基の存在下で行うことが好ましい。

反応温度は特に限定されず、冷却ないし加熱下で反応は行われる。

製造法15

化合物[I y]またはその塩は化合物[I x]またはその塩をアルキル化剤と反応させることによって製造することができる。

適当なアルキル化剤としては、低級アルキルハライド（例えば、沃化メチル、臭化エチルなど）、カルボニル化合物、例えば、脂肪族ケトン（例えば、アセトン、メチルエチルケトンなど）、カルボアルデヒド（例えば、ホルムアルデヒド、エタナールなど）、オルトカルボン酸エステル（例えば、オルト蟻酸トリエチルなど）などと化学還元剤および接触還元剤を含む還元剤（例えば、蟻酸、水素化硼素ナトリウム、水素化シアノ硼素ナトリウム、パラジウム炭など）の組合せが挙げられる。

低級アルキルハライドをアルキル化剤として用いる場合、反応はアルカリ金属（例えば、ナトリウム、カリウムなど）、アルカリ土類金属（例えば、マグネシウム、カルシウムなど）、それらの水素化物もしくは水酸化物もしくは炭酸塩もしくは炭酸水素塩などの塩基の存在下で行うことが好ましい。

反応は、通常、水、ジオキサン、アルコール（例えば、メタノール、エタノールなど）、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミドまたはそれらの混合物など反応に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒中で行われる。さらに前記アルキル化剤が液状の場合、これらは溶媒としても用いることができる。

反応温度は特に限定されず、冷却ないし加熱下で反応は行われる。

この反応では、R²がアミノメチル基および／またはR³がアミノ基もしくはアシルアミノ基で置換されたアリール基である化合物[I-x]を原料化合物として用いる場合、R²が低級アルキルアミノメチル基および／またはR³が低級アルキルアミノ基もしくは低級アルキル（アシル）アミノ基で置換されたアリール基である化合物[I-y]が反応条件によって得られることがある。これらの場合もこの反応の範囲に含まれるものである。

製造法16

化合物[I-2]またはその塩は化合物[I-1]またはその塩をアシル化剤と反応させることによって製造することができる。

この反応は、製造法14と実質的に同様に行うことができるので、この反応の反応様式および反応条件（例えば、溶媒、反応温度など）も製造法14に示した通りでよい。

この反応では、R¹がアミノ基もしくは水酸基で置換されたアリール基および／またはR²がアミノメチル基である化合物[I-1]を原料化合物として用いる場合、R¹がアシルアミノ基もしくはアシルオキシ基で置換されたアリール基および／またはR²がアシルアミノメチル基である化合物[I-2]が反応条件によって得られることがある。これらの場合もこの反応の範囲に含まれるものである。

製造法17

化合物[I-4]またはその塩は、化合物[I-3]またはその塩をアシル化剤と反応させることによって製造することができる。

この反応は、製造法14と実質的に同様に行われるので、この反応の反応様式および反応条件（例えば、溶媒、反応温度など）も製造法14に示した通りでよい。

この反応において、R³がアミノ基もしくは水酸基で置換されたアリール基および／またはR²がアミノメチル基である化合物[I-3]を原料化合物として用いる場合、R³がアシルアミノ基もしくはアシルオキシ基で置換されたアリール基および／またはR²がアシルアミノメチル基である化合物[I-4]が反応条件によって得られることがある。これらの場合もこの反応の範囲に含まれるものである。

製造法18

化合物[I-6]またはその塩は化合物[I-5]またはその塩をアルキル化剤と反応させることによって製

造することができる。

この反応は、製造法15と実質的に同様に行われるので、この反応の反応様式および反応条件（例えば、溶媒、反応温度など）も製造法15に示した通りである。

この反応では、R²がアミノメチル基および／またはR¹がアミノ基もしくはアシルアミノ基で置換されたアリール基である化合物[I-5]を原料化合物として用いる場合、R²が低級アルキルアミノメチル基および／またはR¹が低級アルキルアミノ基もしくは低級アルキル（アシル）アミノ基で置換されたアリール基である化合物[I-6]が反応条件によって得られる。これらの場合もこの反応の範囲に含まれるものである。

製造法19

化合物[I-8]またはその塩は化合物[I-7]またはその塩を脱アシル化反応に付すことによって製造することができる。

この反応は、無機酸（例えば、塩酸、臭化水素酸など）および有機酸（例えば、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸など）の存在下で行うことが好ましい。

反応は、通常、水、アルコール（例えば、メタノール、エタノールなど）、テトラヒドロフラン、ジオキサン、その他反応に悪影響を及ぼさない有機溶媒またはそれらの混合物などの慣用の溶媒中で行われる。

反応温度は特に限定されず、冷却ないし加熱下で反応は行われる。

この反応では、R³がアシルアミノ基もしくは低級アルキル（アシル）アミノ基で置換されたアリール基である化合物[I-7]を原料化合物として使用する場合、R³がアミノ基もしくは低級アルキルアミノ基で置換されたアリール基である化合物[I-8]が反応条件によって得られることがある。この場合もこの反応の範囲に含まれるものである。

製造法20

化合物[I-10]またはその塩は化合物[I-9]またはその塩を脱アシル化反応に付すことによって製造することができる。

この反応は、製造法19と実質的に同様に行われるので、この反応の反応様式および反応条件（例えば、溶媒、反応温度など）も製造法19に示した通りでよい。

この反応では、R¹がアシルアミノ基もしくは低級アルキル（アシル）アミノ基で置換されたアリール基である化合物[I-9]を原料化合物として用いる場合、R¹がアミノ基もしくは低級アルキルアミノ基で置換されたアリール基である化合物[I-10]が反応条件によって得られることがある。この場合もこの反応の範囲に含まれるものである。

製造法21

化合物[I-11]またはその塩は化合物[I-m]またはその塩をアジド化合物と反応させることによって製造

することができる。

適当なアジド化合物としては、アルカリ金属アジド（例えば、ナトリウムアジド、カリウムアジドなど）、アルカリ土類金属アジド（例えば、カルシウムアジドなど）、アジ化水素などが挙げられる。

反応は、通常、テトラヒドロフラン、ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、その他反応に悪影響を及ぼさない有機溶媒などの慣用の溶媒中で行われる。

反応温度は特に限定されず、加温ないし加熱下で反応は行われる。

製造法22

化合物 [I-12] は下記の方法によって製造することができます。

すなわち、1) 化合物 [VI] またはその塩はまず亜硝酸化合物と反応させて、次いで2) 得られた生成物をハロゲン化第一銅と反応させる。

化合物 [VI] の塩の適当な例としては、化合物 [I] で示したものと同じものが挙げられる。

適当な亜硝酸化合物としては亜硝酸アルカリ金属（例えば、亜硝酸ナトリウム、亜硝酸カリウムなど）、亜硝酸アルキル（例えば、亜硝酸ターブチルなど）などが挙げられる。

適当なハロゲン化第一銅としては、塩化第一銅、臭化第一銅などが挙げられる。

第一の工程において、反応は酸（例えば、硫酸など）の存在下で行なうことが好ましい。

反応は、通常、水、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、その他反応に悪影響を及ぼさない有機溶媒またはそれらの混合物などの溶媒中で行われる。

反応温度は特に限定されず、冷却ないし加温下で反応は行われる。

第二の工程において、反応はハロゲン化アルカリ金属（例えば、臭化ナトリウムなど）、および無機酸（例えば、臭化水素酸など）の存在下で行なうことが好ましい。

反応は、通常、水、テトラヒドロフラン、ジオキサン、その他反応に悪影響を及ぼさない有機溶媒などの溶媒中で行われる。

反応温度は特に限定されず、加温ないし加熱下で反応は行われる。

製造法23

化合物 [I-m] またはその塩は化合物 [I-12] またはその塩をシアノ化第一銅と反応させることにより製造することができる。

反応は、通常、ピリジン、キノリン、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、その他反応に悪影響を及ぼさない有機溶媒などの慣用の溶媒中または溶媒を用いずに行われる。

反応温度は特に限定されず、加温ないし加熱下で反応は行われる。

製造法24

化合物 [I-12] またはその塩は化合物 [I-13] またはその塩をハロゲン原子と反応させることにより製造することができる。

反応は、通常、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、その他反応に悪影響を及ぼさない有機溶媒などの慣用の溶媒中で行われる。

反応温度は特に限定されず、冷却ないし加温下で反応は行われる。

製造法25

化合物 [I-a] またはその塩および／または化合物 [I-b] またはその塩は化合物 [VII] またはその塩を化合物 [III] またはその塩と反応させることにより製造することができる。

化合物 [III] または [VII] の塩の適当なものとしては、化合物 [I] で示したものと同じものを例示することができる。

この反応は、製造法1と実質的に同様に行われるのと、この反応様式および反応条件（例えば、溶媒、反応温度など）も製造法1に示した通りでよい。

前記方法で得られた化合物は、粉末化、再結晶、カラムクロマトグラフィー、再析出などの慣用の方法によって単離・精製することができる。

目的化合物 [I] とその塩は強い抗炎症、鎮痛、抗血栓作用を有し、ヒトあるいは動物での炎症症状、種々の疼痛、膠原病、自己免疫疾患、種々の免疫疾患、血栓症の治療および／または予防に有用であり、特に関節・筋肉の炎症と疼痛【たとえば、慢性関節リウマチ、リウマチ性脊椎炎骨関節炎、痛風性関節炎など】、炎症性皮膚症状【たとえば、日焼、湿疹など】、炎症性眼症状【たとえば、結膜炎など】、炎症が関与する肺疾患【たとえば、喘息、気管支炎、ハト飼育者病、農夫肺など】、炎症を伴う消化器症状【たとえば、アフタ性潰瘍、クローリン棒、萎縮性胃炎、変形性胃炎、潰瘍性大腸炎、小児脂肪便症、限局性回腸炎、過敏性腸症候群など】、歯肉炎、術後または外傷後の炎症、疼痛、腫脹、発熱、炎症に伴う疼痛などの症状特にリポキシゲナーゼ、シクロオキシゲナーゼ産物が因子であるもの、全身性エリテマトーデス、強皮症、多発性筋炎、結節性動脈周囲炎、リウマチ熱、シェーグレン症候群、ペーチェット病、甲状腺炎、I型糖尿病、ネフローゼ症候群、再生不良性貧血、重症筋無力症、ブドウ膜炎、接触性皮膚炎、乾癬、川崎病、サルコイドーシス、ポジキン病などの治療および／予防用剤として有用である。さらに、目的化合物は高血糖または高脂血症が原因となる疾患、および循環器系疾患または脳血管疾患の治療薬および／または予防薬として有用であることが期待される。

目的化合物 [I] の有用性を説明するために化合物 [I] の薬理試験データを以下に示す。

[A] 抗炎症作用

ラットのアジュバント関節炎に対する作用：

(i) 試験方法：

1群10匹の雌性スプルーヴ・ドーリー系ラットを用いた。ヒト結核菌（青山日株）0.5mgを流動パラフィン0.05mlに懸濁し右後肢足に皮下注射した。マイコバクテリアアジュバントの注射によって局所の変症性変化（一次病変）が生じ、約10日後に、注射をした足および注射をしなかった足の両方に二次病変が生じた。アジュバントの注射前後の足容積の差が関節炎の指標であった。薬物は1日目から1日1回、連続23日間経口投与した。

(ii) 試験結果：

試験化合物(実施例番号)	投与量(mg/kg)	二次病変(注射をしない方の足)抑制率(%)
6	10	95.6
11-3)	10	100
15-6)	3.2	94.3
17-1)	3.2	80.6
24	3.2	87.4
33-2)	3.2	87.1
36	3.2	84.2
37-2)	3.2	81.7
45-8)	3.2	80.8
イブプロフェン	10	24.7

[B] 鎮痛作用：

ラットでのビール酵母による炎症性疼痛過敏：

(i) 試験方法：

1群10匹の雄性スプルーヴ・ドーリー系ラットを用いた。0.5%メチルセルロースに懸濁した5%ビール酵母0.1mlを右後足に注射した。酵母を注射後3時間に足に加圧し、ラットが足をひっこめた時の圧力を読んで疼痛閾値を測定した。

酵母注射後2時間目に薬物を経口投与した。投与動物の疼痛閾値を対照動物と比較した。

(ii) 試験結果：

試験化合物(実施例番号)	投与量(mg/kg)	効力比(対照=1.0)
6	32	1.34
11-3)	32	1.35
24	10	1.44

[C] 抗リウマチ作用：

マウスにおけるコラーゲン惹起性関節炎に対する作用：

(i) 試験方法：

1群8匹の雄性DBA/1マウスを用いた。II型ウシコラ

ーゲンを0.1M酢酸に可溶化し、フロイントの完全アジュバント(CFA)に乳化した。CFA中のII型コラーゲン0.2mgをマウスの尾根部に皮内投与した。21日後に同じ方法で誘発した。誘発後10日目から薬物を1日1回、3週間経口投与し、関節炎の肉眼的徴候を週1回観察した。関節炎指数を用いて肢症状を0-3に段階づけし、関節腫張と紅斑(段階1)、目に見える関節障害(段階2)、検出しうる関節強直(段階3)とした。

(ii) 試験結果：

試験化合物(実施例番号)	投与量(mg/kg)	関節炎指数抑制率(%)
6	10	78.6
11-3)	10	91.7
15-6)	10	98.9
24	10	90.5
33-2)	10	92.4
45-8)	10	83.5

[D] 抗血栓作用：

コラーゲン誘発性血小板凝集に対する作用：

(i) 試験方法：

$3 \times 10^8 / ml$ の血小板を含む多血小板血漿(PRPP)を人血から作った。PRPP 245 μl に薬液* 5 μl を加え、37°Cで2分間攪拌した。この溶液に凝集誘発剤としてコラーゲン(0.5 $\mu g/ml$) 5 μl を加えた。凝集計(NKK HEMA-TRACER 1)を用いて凝集を測定した。抑制剤(試験化合物)の活性をIC₅₀値、すなわち血小板凝集反応を50%抑制するに必要な投与量として表わした。

薬液*…試験化合物をジメチルスルホキシドに溶解した。

(ii) 試験結果：

試験化合物(実施例番号)	IC ₅₀ (M)
6	5.3×10^{-6}

[E] ウシII型コラーゲンに対する遲延型過敏性(DTH)反応への作用

(i) 試験方法：

本試験には7匹の雄性DBA/1マウスを用いた。ヒト結核菌株H37Rv(和光純薬工業株式会社、大阪、日本)を含むフロイントの完全アジュバントに乳化したII型コラーゲン125 μg を尾根部に投与しマウスを感作した。2週間後にリン酸緩衝食塩液(PBS)中のII型コラーゲン2.5mg/mlの0.04mlの誘発量を右後足の足底部に注射し、0.04mlのPBSを左後足に注射して対照とした。誘発後24時間に両後足の容積を容積計(室町MK-550)で測定した。

感作から休日を除いて毎日、薬物を経口投与した。

データは各試験の溶媒対照と比較した抑制率(%)で表わした。

(ii) 試験結果 :

試験化合物 (実施例番号)	投与量 (mg/kg)	0.32	1.0	3.2
6	53.4	61.5	74.3	
15-2)	55.4	70.9	69.6	
24	45.9	66.9	75.7	

治療目的に投与する場合、この発明の化合物【I】およびその塩の一つを有効成分として、これを医薬として許容される担体、例えば経口、非経口および外用に適した有機または無機の固形ないし液状賦形剤と配合した医薬組成物の形で寄与する。これらの医薬組成物はカプセル剤、錠剤、糖衣剤、顆粒剤、吸入剤、坐剤、溶液、懸濁剤、乳剤などの形をとることができる。必要な場合、これらの製剤に助剤、安定剤、湿潤剤または乳化剤、緩衝剤、その他慣用の添加剤を加えることができる。

化合物【I】の投与量は、患者の年令、症状に応じて増減することができるが、平均一回量として約0.1mg、1mg、10mg、50mg、100mg、250mg、500mg、または1000mgが前記諸疾患の治療目的に有効な量と考えられる。一般に、一人当たり日量として0.1mg/個体ないし1000mg/個体を投与することができる。

下記の製造例および実施例によりこの発明をさらに詳細に説明する。

製造例 1

4-(メチルチオ)アセトフェノン(1g)と水素化ナトリウム(60%, 288mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(7ml)中混合物を室温で30分間攪拌する。混合物を0°Cに冷却し、シュウ酸ジエチル(0.98ml)を滴下する。得られた混合物を室温で3時間攪拌し、氷水に注ぎ、希塩酸で酸性とする。析出物を濾過し、水洗後、減圧乾燥して、エチル 4-[4-(メチルチオ)フェニル]-2,4-ジオキソブタノエート(1.6g)を淡褐色粉末として得る。

融点:91-97°C

IR(ヌジョール):3420, 1735, 1620, 1595, 1515cm⁻¹
NMR(DMSO-d₆, δ):1.29(3H, t, J=7Hz), 2.54(3H, s), 4.25(2H, q, J=7Hz), 6.78(1H, s), 7.35(2H, d, J=8.5Hz), 7.91(2H, d, J=8.5Hz)
Mass(m/z):266(M⁺), 193

製造例1と同様にして下記の化合物(製造例2-1)から2-7)を得る。

製造例 2

1-[4-(メチルチオ)フェニル]-4,4,4-トリフルオロブタン-1,3-ジオン

融点:79-83°C

IR(ヌジョール):1590(ブロード), 1490cm⁻¹

NMR(DMSO-d₆, δ):2.57(3H, s), 7.0(1H, s), 7.42(2H, d, J=8.6Hz), 8.06(2H, d, J=8.6Hz)

Mass(m/z):262(M⁺)

2) エチル 4-[5-(メチルチオ)-2-チエニル]-2,4-ジオキソブタノエート

融点:33-45°C

IR(ヌジョール):1730, 1620, 1560, 1510cm⁻¹

NMR(CDCl₃, δ):1.42(3H, t, J=7Hz), 2.64(3H, s), 4.38(2H, q, J=7Hz), 6.84(1H, s), 6.95(1H, d, J=4Hz), 7.27(1H, s), 7.63(1H, d, J=4Hz)

Mass(m/z):272(M⁺)

3) エチル 4-[4-(ホルミルアミノ)フェニル]-2,4-ジオキソブタノエート

融点:171-174°C(分解)

IR(ヌジョール):3300, 1730, 1700, 1600, 1525cm⁻¹

Mass(m/z):263(M⁺)

4) エチル 4-(4-アセチルフェニル)-2,4-ジオキソブタノエート

融点:81-82°C

IR(ヌジョール):1725, 1690, 1600cm⁻¹

NMR(CDCl₃, δ):1.43(3H, t, J=7Hz), 2.67(3H, s), 4.42(2H, q, J=7Hz), 7.11(1H, s), 8.0-8.2(4H, m), 15.13(1H, s)

Mass(m/z):262(M⁺)

5) エチル 4-[3,5-ジ(t-ブチル)-4-ヒドロキシフェニル]-2,4-ジオキソブタノエート

融点:128-131°C

IR(ヌジョール):3600, 1730, 1630, 1595cm⁻¹

NMR(DMSO-d₆, δ):1.35(3H, t, J=7Hz), 1.43(18H, s), 4.32(2H, q, J=7Hz), 6.99(1H, s), 7.74(2H, s)

6) 4-フルオロ-1-[4-(メチルチオ)フェニル]ブタン-1,3-ジオン

融点:64-68°C

IR(ヌジョール):1675, 1595, 1550cm⁻¹

NMR(CDCl₃, δ):2.49(3H, s), 4.33(1H, s), 5.11(1H, s), 6.38(1H, d, J=3Hz), 7.17(2H, d, J=9Hz), 7.74(2H, d, J=9Hz)

7) 4,4-ジフルオロ-1-[4-(メチルチオ)フェニル]ブタン-1,3-ジオン

IR(ヌジョール):1640, 1595cm⁻¹

Mass(m/z):244(M⁺)

製造例 3

ジエチルシアノメチルホスホネート(5.3ml)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液を氷冷した水素化ナトリウム(60%, 1.3g)とテトラヒドロフラン(40ml)の混合物に滴下する。混合物を5°Cで15分間攪拌する。この混合物に4-(メチルチオ)ベンズアルデヒド(5g)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液を5~10°Cで加える。混合物を室温で5時間攪拌し、酢酸エチルで希釈後、水洗する。有機層を乾燥し、減圧濃縮する。残渣を少量のエ

タノールで洗浄し、乾燥して、3-[4-(メチルチオ)フェニル]アクリロニトリル(4.7g)を淡褐色結晶として得る。

IR(ヌジョール):2220, 1615, 1590, 1490cm⁻¹
NMR(DMSO-d₆, δ):2.51(3H, s), 6.40(1H, d, J=16.7Hz), 7.2-7.7(5H, m)
Mass(m/z):175(M⁺)

製造例4

4-フルオロフェニルヒドラジン塩酸塩(4g)をナトリウム(1.13g)のエタノール(50ml)溶液に加え、混合物を1時間還流する。冷却した混合物に3-[4-(メチルチオ)フェニル]アクリロニトリル(4.3g)を加え、一夜還流する。酢酸エチルと水を加え、有機層を分離し、乾燥、濃縮する。油状残渣(7.6g)をシリカゲル(76g)カラムクロマトグラフィーに付し、トルエンと酢酸エチルの混合溶媒(2:1)で溶出して、4,5-ジヒドロ-1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルチオ)フェニル]ピラゾール-3-アミン(5g)を淡褐色結晶として得る。

融点:100-110°C

Mass(m/z):301(M⁺)

製造例5

4,5-ジヒドロ-1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルチオ)フェニル]ピラゾール-3-アミン(1g)と酸化マンガン(IV)(1.16g)のジクロロメタン(100ml)中混合物を室温で2時間攪拌する。不溶物を濾去し、濾液を濃縮乾固する。残渣(1g)をシリカゲル(16g)カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムと酢酸エチルの混合溶媒(5:1)で溶出して、1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルチオ)フェニル]ピラゾール-3-アミン(0.64g)を淡褐色粉末として得る。

IR(ヌジョール):3400, 1600, 1565, 1515cm⁻¹

NMR(DMSO-d₆, δ):2.46(3H, s), 4.97(2H, s), 5.82(1H, s), 7.0-7.3(8H, m)

Mass(m/z):299(M⁺)

製造例6

亜硝酸ナトリウム(3.6gfの水(18ml)溶液を含)氷浴で冷却した4-フルオロ-2-ニトロアニリン(7g)の濃塩酸(45ml)溶液に30分間かけて滴下する。混合物を0°Cで30分間攪拌する。次いで混合物に塩化第一鉛2水和物(28.6g)の濃塩酸(24ml)溶液を5°C以下で1時間かけて滴下する。析出物を濾取し、エーテルで洗浄して、4-フルオロ-2-ニトロフェニルヒドラジン塩酸塩(4.4g)を結晶物として得る。

融点:>260°C

Mass(m/z):171(M⁺)

製造例7

二硫化炭素(4.6g)のテトラヒドロフラン(60ml)溶液を4-(メチルチオ)アセトフェノン(10g)と60%

水素化ナトリウム(4.8g)のテトラヒドロフラン(100ml)中混合物に室温で1時間かけて滴下する。混合物を40°Cで2時間攪拌し、これにヨードメタン(1.71g)のテトラヒドロフラン(60ml)溶液を加える。混合物を40°Cで1時間、還流下で1時間攪拌する。これに水とクロロホルムを加え、有機層を水洗し、乾燥後、減圧濃縮する。残渣をメタノールで洗浄して、1-[4-(メチルチオ)フェニル]-3,3-ビス(メチルチオ)-2-プロペニー-1-オノン(10.5g)を結晶として得る。

融点:119-122°C.

IR(ヌジョール):1620, 1590, 1550, 1495cm⁻¹
NMR(CDCl₃, δ):2.52(3H, s), 2.53(3H, s), 2.56(3H, s), 6.74(1H, s), 7.26(2H, d, J=7Hz), 7.83(2H, d, J=7Hz)
Mass(m/z):270(M⁺)

製造例8

エチル4-(4-トリル)-2,4-ジオキソブタノエート(4.7g)と4-フルオロフェニルヒドラジン塩酸塩(3.6g)のジオキサン(35ml)一エタノール(35ml)中混合物を5時間還流する。混合物を濾過し、濾液を減圧濃縮する。油状残渣(8g)をシリカゲル(130g)カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出して、1-(4-フルオロフェニル)-5-(4-トリル)ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル(2.7g)を油状物として得る。

IR(薄膜):1720, 1610, 1510cm⁻¹

NMR(CDCl₃, δ):1.42(3H, t, J=7Hz), 2.31(3H, s), 4.40(2H, q, J=7Hz), 6.8-7.4(9H, m)

製造例8と同様にして下記の化合物(製造例9-1)から9-3)を得る。

製造例9

1)-(4-フルオロフェニル)-5-(4-メトキシフェニル)ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

融点:91-93°C

IR(ヌジョール):1715, 1610, 1510cm⁻¹

NMR(CDCl₃, δ):1.38(3H, t, J=7Hz), 3.81(3H, s), 4.45(2H, q, J=7Hz), 6.8-7.4(9H, m)

Mass(m/z):340(M⁺)

2) 1,5-ビス(4-メトキシフェニル)ピラゾール-

3-カルボン酸エチルエステル

IR(薄膜):1730, 1610, 1510cm⁻¹

3) 5-(4-シアノフェニル)-1-(4-フルオロフェニル)ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

融点:147-148°C

IR(ヌジョール):2230, 1735, 1610, 1510cm⁻¹

NMR(CDCl₃, δ):1.3(3H, t, J=7Hz), 4.46(2H, q, J=7Hz), 7.0-7.8(9H, m)

Mass(m/z):335(M⁺)

製造例10

1-(4-フルオロフェニル)-5-(4-トリル)ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (2.7g) と水酸化カリウム (1.1g) のメタノール (40ml) 中混合物を30分間還流する。溶媒を留去し、残渣を水に溶解し、酢酸エチルで洗浄する。水層を希塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出する。抽出物を水洗し、乾燥、濃縮して、1-(4-フルオロフェニル)-5-(4-トリル)ピラゾール-3-カルボン酸 (2.1g) を結晶として得る。

融点:170-173°C

IR (ヌジョール) : 2750, 2600, 1690, 1600, 1510cm⁻¹

Mass (m/z) : 296 (M⁺)

実施例 1

エチル 4-[4-(メチルチオ)フェニル]-2,4-ジオキソブタノエート (1g) と4-フルオロフェニルヒドラジン塩酸塩 (0.67g) のエタノール (10ml) およびジオキサン (10ml) 中混合物を5時間還流する。溶媒を留去し、残渣をクロロホルムに溶解し、水洗する。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮する。残渣 (1.6g) をシリカゲル (30g) カラムクロマトグラフィーに付し、トルエンと酢酸エチルの混合溶媒 (20:1) で溶出して、1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(メチルチオ)フェニル]ピラゾール-5-カルボン酸エチルエステル (0.11g) を得る。

融点:100-104°C

IR (ヌジョール) : 1730, 1600, 1515cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 1.29 (3H, t, J=7Hz), 2.51 (3H, s), 4.27 (2H, q, J=7Hz), 7.1-7.9 (9H, m)

Mass (m/z) : 356 (M⁺)

さらに、同じ溶媒で溶出した第二の画分を減圧濃縮して、1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルチオ)フェニル]ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (1.1g) を淡褐色の結晶として得る。

融点:100-102°C

IR (ヌジョール) : 1710, 1600, 1510cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 1.42 (3H, t, J=7Hz), 2.48 (3H, s), 4.45 (2H, q, J=7Hz), 7.0-7.4 (9H, m)

Mass (m/z) : 356 (M⁺)

実施例 2

1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルチオ)フェニル]ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (0.95g) と30%過酸化水素溶液 (0.79ml) の酢酸 (9.5ml) 溶液を70°Cで3時間攪拌する。混合物を氷水浴中で冷却し、析出物を濾過し、エタノールで洗浄して、1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (0.94g) を無色結晶として得る。

融点:210-212°C

IR (ヌジョール) : 1715, 1600, 1515cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.32 (3H, t, J=7Hz), 3.25 (3H, s), 4.35 (2H, q, J=7Hz), 7.3-7.6 (7H, m), 7.92 (2H,

d, J=8.5Hz)

Mass (m/z) : 338 (M⁺)

実施例 3

1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (4.4g) と4N水酸化ナトリウム (5.7ml) のテトラヒドロフラン (20ml)、エタノール (10ml) およびジオキサン (20ml) 中混合物を室温で一夜攪拌する。水 (50ml) を加え、混合物を塩酸で酸性とする。析出物を濾過し、水洗して、1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール-3-カルボン酸 (4.1g) を無色結晶として得る。

融点:232-234°C

IR (ヌジョール) : 1695, 1600, 1510cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 3.25 (3H, s), 7.2-7.6 (7H, m), 7.92 (2H, d, J=8.3Hz), 13.1 (1H, s)

Mass (m/z) : 360 (M⁺)

実施例 4

1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール-3-カルボン酸 (1.1g) と五塩化燐 (0.67g) のトルエン (16ml) とテトラヒドロフラン (9ml) 中混合物を室温で2時間攪拌する。不溶物を濾過し、濾液を濃縮して、1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール-3-カルボニルクロリド (1.37g) を油状物として得る。

IR (薄膜) : 1760, 1605, 1510cm⁻¹

25%メチルアミン水溶液 (2ml)、冰水 (5ml) およびテトラヒドロフラン (10ml) の混合物を上記酸塩化物に加える。混合物を一夜攪拌する。析出物を濾過し、濾液を酢酸エチルで抽出する。抽出物を水洗後、乾燥、濃縮する。残渣 (0.21g) と析出物 (0.83g) を合わせ、酢酸エチルとエタノールの混合物から再結晶して、1-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール-3-カルボニルクロリド (1.0g) を無色結晶として得る。

融点:271-273°C

IR (ヌジョール) : 3400, 1660, 1605, 1550, 1535, 1510cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.78 (3H, d, J=4.6Hz), 3.25 (3H, s), 7.16 (1H, s), 7.3-7.6 (6H, m), 7.91 (2H, d, J=8.3Hz), 8.35 (1H, q, J=4.6Hz)

Mass (m/z) : 373 (M⁺)

実施例 4 と同様にして下記の化合物 (実施例 5-1) から 5-12))を得る。

実施例 5

1) 1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール-3-カルボニルクロリド

融点:215-217°C

IR (ヌジョール) : 3470, 3200, 1680, 1600, 1515cm⁻¹
 NMR (DMSO-d₆, δ) : 3.25 (3H, s), 7.16 (1H, s), 7.2-7.6 (7H, m), 7.77 (1H, s), 7.91 (2H, d, J=8.5Hz)
 Mass (m/z) : 359 (M⁺), 341
 2) 1-(4-フルオロフェニル)-N,N-ジメチル-3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール-5-カルボキサミド
 融点: 192-193°C
 IR (ヌジョール) : 1640, 1605, 1510cm⁻¹
 NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.95 (3H, s), 2.96 (3H, s), 3.27 (3H, s), 7.3-8.3 (9H, m)
 Mass (m/z) : 387 (M⁺)
 3) 1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール-5-カルボキサミド
 融点: 270-271°C
 IR (ヌジョール) : 3380, 3200, 1670, 1625, 1605, 1515cm⁻¹
 NMR (DMSO-d₆, δ) : 3.26 (3H, s), 7.2-8.2 (11H, m)
 Mass (m/z) : 359 (M⁺)
 4) 5-[3,5-ジ(t-ブチル)-4-ヒドロキシフェニル]-1-(4-フルオロフェニル)ピラゾール-3-カルボキサミド
 融点: 247-249°C
 IR (ヌジョール) : 3650, 3500, 3350, 1660, 1510cm⁻¹
 NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.26 (18H, s), 6.96 (3H, s), 7.2-7.7 (6H, m)
 Mass (m/z) : 409 (M⁺)
 5) N-フェニル-1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルチオ)フェニル]ピラゾール-3-カルボキサミド
 融点: 200-205°C (分解)
 IR (ヌジョール) : 3400, 1680, 1595, 1530, 1510cm⁻¹
 NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.46 (3H, s), 7.0-7.6 (12H, m), 7.83 (2H, d, J=8Hz), 10.19 (1H, s)
 Mass (m/z) : 409 (M⁺)
 6) 1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルチオ)フェニル]-3-(1-ピロリジニルカルボニル)ピラゾール
 融点: 139-140°C
 IR (ヌジョール) : 1615, 1515cm⁻¹
 NMR (CDCl₃, δ) : 1.8-2.1 (4H, m), 2.48 (3H, s), 3.70 (2H, t, J=6Hz), 3.98 (2H, t, J=6Hz), 6.9-7.4 (9H, m)
 Mass (m/z) : 381 (M⁺)
 7) N-シクロプロピル-1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルチオ)フェニル]ピラゾール-3-カルボキサミド
 融点: 147-148°C
 IR (ヌジョール) : 3360, 1675, 1600, 1510cm⁻¹
 NMR (CDCl₃, δ) : 0.6-0.9 (4H, m), 2.48 (3H, s), 2.8

-3.0 (1H, m), 7.0-7.4 (9H, m)
 Mass (m/z) : 367 (M⁺)
 8) 1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(メチル-1-ピペラジニルカルボニル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール
 融点: 170-173°C
 IR (ヌジョール) : 1620, 1520, 1500cm⁻¹
 NMR (CDCl₃, δ) : 2.34 (3H, s), 2.4-2.6 (4H, m), 3.08 (3H, s), 3.8-4.2 (4H, m), 6.9-7.5 (7H, m), 7.91 (2H, d, J=8Hz)
 Mass (m/z) : 442 (M⁺)
 9) N-ヒドロキシ-N-メチル-1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール-3-カルボキサミド
 融点: 185-188°C (分解)
 IR (ヌジョール) : 1630, 1605, 1510cm⁻¹
 NMR (CDCl₃, δ) : 3.09 (3H, s), 3.86 (3H, s), 7.0-7.2 (7H, m), 7.91 (2H, d, J=8Hz)
 Mass (m/z) : 389 (M⁺)
 10) N-[1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]フェニル]ピラゾール-3-ピラゾリルカルボニルグリシン
 融点: 258-260°C (分解)
 IR (ヌジョール) : 3420, 1720, 1645, 1560, 1510cm⁻¹
 NMR (DMSO-d₆, δ) : 3.25 (3H, s), 3.89 (2H, d, J=6Hz), 7.20 (1H, s), 7.3-7.6 (6H, m), 7.92 (2H, d, J=8Hz), 8.50 (1H, t, J=6Hz)
 Mass (m/z) : 417 (M⁺)
 11) N-メチル-1-[4-(N-ホルミルメチルアミノ)フェニル]-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール-3-カルボキサミド
 IR (ヌジョール) : 3350, 1660, 1605, 1550, 1515cm⁻¹
 Mass (m/z) : 412 (M⁺)
 12) N,N-ジメチル-1-[4-(N-ホルミルメチルアミノ)フェニル]-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール-3-カルボキサミド
 Mass (m/z) : 426 (M⁺)
 実施例6
 1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール-3-カルボキサミド (2.7g) と塩化マンスルホニル (3.4ml) のビリジン (25ml) 中混合物を50°Cで6時間攪拌する。溶媒を留去し、酢酸エチルと水を残渣に加える。析出物を濾過し、水および酢酸エチルで洗浄する。濾液を分離し、有機層を希塩酸で乾燥し、乾燥後、濃縮乾固する。残渣と先に得た析出物を合わせ、エタノールと酢酸エチルの混合物から再結晶して、1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール-3-カルボニトリル (2.4g) を無色結晶として得る。
 融点: 194-196°C

IR (ヌジョール) : 2240, 1600, 1515cm⁻¹
 NMR (DMSO-d₆, δ) : 3.25 (3H, s), 7.3-7.6 (7H, m), 7.95 (2H, d, J=6.7Hz)
 Mass (m/z) : 341 (M⁺)

実施例3と同様にして下記の化合物（実施例7-1）から7-4)を得る。

実施例7

1) 1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルチオ)フェニル]ピラゾール-3-カルボン酸
 IR (ヌジョール) : 3500, 1695, 1600, 1515cm⁻¹
 2) 1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール-5-カルボン酸
 融点: 259-260°C (分解)
 IR (ヌジョール) : 1705, 1605, 1515cm⁻¹
 NMR (DMSO-d₆, δ) : 3.26 (3H, s), 7.3-8.3 (9H, m)
 Mass (m/z) : 360 (M⁺)
 3) 5-[3,5-ジ(1-ブチル)-4-ヒドロキシフェニル]-1-(4-フルオロフェニル)ピラゾール-3-カルボン酸
 融点: 239-242°C
 IR (ヌジョール) : 3550, 1690, 1510cm⁻¹
 NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.25 (18H, s), 6.96 (2H, s), 0.03 (1H, s), 7.25-7.45 (4H, m)
 Mass (m/z) : 410 (M⁺), 395
 4) 1-[4-(N-ホルミルメチルアミノ)フェニル]-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール-3-カルボン酸
 IR (ヌジョール) : 1720, 1665, 1605, 1520cm⁻¹
 Mass (m/z) : 399 (M⁺)

実施例8

1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルチオ)フェニル]ピラゾール-3-カルボン酸 (3g) と 1,1'-カルボニルジイミダゾール (1.6g) のテトラヒドロフラン (39ml) 中混合物を1時間還流する。塩酸ジメチルアミン (1.04g) と炭酸カリウム (1.33g) を加え、混合物を3時間搅拌還流する。混合物を酢酸エチルで希釈し、水、炭酸水素ナトリウム水溶液、希塩酸、水で順次洗浄後、乾燥、濃縮して、1-(4-フルオロフェニル)-N,N-ジメチル-5-[4-(メチルチオ)フェニル]ピラゾール-3-カルボキサミド (2.6g) を淡褐色油状物として得る。

IR (薄膜) : 1620, 1510cm⁻¹

実施例9

1-(4-フルオロフェニル)-N,N-ジメチル-5-[4-(メチルチオ)フェニル]ピラゾール-3-カルボキサミド (1g) とm-クロロ過安息香酸 (1.8g) のジクロロメタン (17ml) 中混合物を一夜室温で搅拌する。不溶物を濾過し、濾液を炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥後、濃縮乾固する。残留する油状物 (1.4g) をシリカゲル (30g) カラムクロマトグラフィーに

付し、クロロホルムとメタノールの混合溶媒 (20:1) で溶出する。得られた油状物 (1.0g) をエーテルから結晶化して、N,N-ジメチル-1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール-3-カルボキサミド (0.69g) を無色結晶として得る。

融点: 171-173°C

IR (ヌジョール) : 1620, 1510cm⁻¹
 NMR (DMSO-d₆, δ) : 3.02 (3H, s), 3.25 (3H, s), 3.32 (3H, s), 7.08 (1H, s), 7.2-8.0 (8H, m)
 Mass (m/z) : 387 (M⁺)

実施例10

1-(4-フルオロフェニル)-N,N-ジメチル-5-[4-(メチルチオ)フェニル]ピラゾール-3-カルボキサミド (1.6g) と水素化アルミニウムリチウム (0.34g) のエーテル (8.5ml) およびベンゼン (13ml) 中混合物を2時間搅拌還流する。混合物に4N水酸化ナトリウム (10ml) を滴下し、次いで酢酸エチル (20ml) を加える。不溶物を濾過し、濾液を分離する。有機層を水洗し、乾燥、濃縮する。残渣 (1.2g) をシリカゲル (30g) カラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルとメタノールの混合溶媒 (5:1) で溶出して、3-(N,N-ジメチルアミノメチル)-1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルチオ)フェニル]ピラゾール (0.69g) を淡褐色油状物として得る。

IR (薄膜) : 2820, 2770, 1600, 1560, 1510cm⁻¹
 Mass (m/z) : 341 (M⁺), 298

実施例9と同様にして下記の化合物（実施例11-1）から11-3)を得る。

実施例11

1) 3-(N,N-ジメチルアミノメチル)-1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール塩酸塩
 融点: 157-160°C (分解)

IR (ヌジョール) : 3350, 2580, 1600, 1510cm⁻¹
 NMR (DMSO-d₆, δ) : 3.25 (3H, s), 3.54 (6H, s), 4.99 (2H, s), 7.07 (1H, s), 7.2-8.0 (8H, m), 12.9 (1H, s)
 Mass (m/z) : 373 (M⁺), 330

2) 1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール-5-カルボン酸エチルエステル
 融点: 203-205°C

IR (ヌジョール) : 1725, 1605, 1515cm⁻¹
 NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.21 (3H, t, J=7Hz), 3.27 (3H, s), 4.23 (2H, q, J=7Hz), 7.3-8.3 (9H, m)
 Mass (m/z) : 388 (M⁺)

3) 1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-(トリフルオロメチル)ピラゾール

融点:210—212°C

IR (ヌジョール) :3150, 1605, 1520, 1505cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) :3.26 (3H, s), 7.3—7.6 (7H, m),

7.96 (2H, d, J=8.3Hz)

Mass (m/z) :384 (M⁺)

実施例12

1—(4—フルオロフェニル)—5—[4—(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾールー3—カルボン酸 (6.4g)と塩化チオニル (30ml)のテトラヒドロフラン (60ml)中混合物を1時間還流後、減圧濃縮して、1—(4—フルオロフェニル)—5—[4—(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾールー3—カルボニルクロリドを得る。

マロン酸ジエチル (3.46g)とエタノール (1.96ml)のエーテル (19.6ml)溶液をマグネシウム (518mg)、エタノール (0.785ml)および四塩化炭素 (1.18ml)のエーテル (19.6ml)中搅拌混合物に窒素雰囲気下で滴下する。得られた混合物を室温で100分間搅拌し、25分間還流する。上記酸塩化物のテトラヒドロフラン (24ml)溶液をこの混合物に少量づつ加える。混合物を室温で85分間搅拌後、70分間還流する。反応混合物を10%硫酸 (160ml)に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。抽出物を水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去して、3—ビス(エトキシカルボニル)アセチルー1—(4—フルオロフェニル)—5—[4—(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾールを得る。

硫酸 (3.9ml)、酢酸 (23.6ml)および水 (19.6ml)の混合物を3—ビス(エトキシカルボニル)アセチルー1—(4—フルオロフェニル)—5—[4—(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾールに加える。混合物を5時間還流し、濃縮する。残渣を酢酸エチルに溶解し、溶液を水洗後、乾燥、濃縮する。残渣をシリカゲル (150g)カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムと酢酸エチルの混合溶媒 (3:1)で溶出して、3—アセチルー1—(4—フルオロフェニル)—5—[4—(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール (4.2g)を淡褐色結晶として得る。

融点:207—209°C

IR (ヌジョール) :1690, 1600, 1515cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) :2.57 (3H, s), 3.25 (3H, s), 7.2—8.0 (9H, m)

Mass (m/z) :358 (M⁺)

実施例13

3—アセチルー1—(4—フルオロフェニル)—5—[4—(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール (1.1g)、硝酸タリウム (III) 3水和物 (1.6g)と過塩素酸 (70%、3.3ml)のメタノール (16ml)およびジオキサン (8ml)中混合物を室温で一夜搅拌する。不溶物を濾過し、濾液をクロロホルムで希釈し、水洗後、乾燥、濃縮する。残渣 (1.6g)をシリカゲル (100g)カラムク

ロマトグラフィーに付し、トルエンと酢酸エチルの混合溶媒 (2:1)で溶出して、1—(4—フルオロフェニル)—3—(メトキシアセチル)—5—[4—(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール (0.13g)を淡褐色結晶として得る。

融点:151—154°C

IR (ヌジョール) :1705, 1600, 1510cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) :3.25 (3H, s), 3.39 (3H, s), 4.81 (2H, s), 7.2—8.0 (9H, m)

実施例1と同様にして下記の化合物 (実施例14—1)から14—26)を得る。

実施例14

1) 1—(4—フルオロフェニル)—5—[4—(メチルチオ)フェニル]—3—(トリフルオロメチル)ピラゾール

IR (薄膜) :1605, 1515, 1500cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) :2.48 (3H, s), 6.72 (1H, s), 7.0—7.4 (8H, m)

Mass (m/z) :352 (M⁺)

2) 5—[4—(メチルチオ)フェニル]—1—(4—ピリジル)ピラゾールー3—カルボン酸エチルエステル塩酸塩

融点:181—186°C

IR (ヌジョール) :1720, 1630, 1600, 1510cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) :1.34 (3H, t, J=7Hz), 2.51 (3H, s), 4.37 (2H, q, J=7Hz), 7.21 (1H, s), 7.33 (4H, s), 7.72 (2H, d, J=5Hz), 8.85 (2H, d, J=5Hz)

Mass (m/z) :339 (M⁺)

3) 1—(2—フルオロフェニル)—5—[4—(メチルチオ)フェニル]—3—カルボン酸エチルエステル

IR (薄膜) :1725, 1600, 1510cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) :1.39 (3H, t, J=7Hz), 2.42 (3H, s), 4.42 (2H, q, J=7Hz), 6.9—7.6 (9H, m)

4) 1—(2,4—ジフルオロフェニル)—5—[4—(メチルチオ)フェニル]ピラゾールー3—カルボン酸エチルエステル

IR (薄膜) :1720, 1605, 1515cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) :1.40 (3H, t, J=7Hz), 2.42 (3H, s), 4.43 (2H, q, J=7Hz), 6.7—7.8 (8H, m)

5) 1—(3—フルオロフェニル)—5—[4—(メチルチオ)フェニル]ピラゾールー3—カルボン酸エチルエステル

IR (薄膜) :1720, 1605, 1490cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) :1.42 (3H, t, J=7Hz), 2.44 (3H, s), 4.42 (2H, q, J=7Hz), 6.9—7.5 (9H, m)

6) 5—[4—(メチルチオ)フェニル]—1—フェニルピラゾールー3—カルボン酸エチルエステル

IR (薄膜) :1705, 1600, 1560, 1500cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) :1.40 (3H, t, J=7Hz), 2.45 (3H, s), 4.42 (2H, q, J=7Hz), 6.9—7.5 (10H, m)

7) 1-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(メチルチオ)フェニル]ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

IR(薄膜): 1720, 1605, 1510cm⁻¹

NMR(CDCl₃, δ): 1.42(3H, t, J=7Hz), 2.47(3H, s),

3.86(3H, s), 4.45(2H, q, J=7Hz), 6.8-7.4(9H, m)

8) 1-(4-メチルフェニル)-5-[4-(メチルチオ)フェニル]ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

IR(薄膜): 1720, 1605, 1520cm⁻¹

NMR(CDCl₃, δ): 1.42(3H, t, J=7Hz), 2.37(3H, s),

2.47(3H, s), 4.45(2H, q, J=7Hz), 7.00(1H, s), 7.0-7.4(8H, m)

9) 5-(4-フルオロフェニル)-1-[4-(メチルチオ)フェニル]ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

融点: 95-96.5°C

IR(ヌジョール): 1710, 1610, 1545, 1495cm⁻¹

NMR(CDCl₃, δ): 1.42(3H, t, J=7Hz), 2.49(3H, s),

4.45(2H, q, J=7Hz), 6.9-7.3(9H, m)

Mass(m/z): 356(M⁺)

10) 5-[4-(メチルチオ)フェニル]-1-(4-ニトロフェニル)ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

融点: 157-159°C

IR(ヌジョール): 1695, 1655, 1590, 1510cm⁻¹

Mass(m/z): 383(M⁺)

11) 1-(4-フルオロフェニル)-5-[5-(メチルチオ)-2-チエニル]ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

IR(薄膜): 1720, 1600, 1510cm⁻¹

NMR(CDCl₃, δ): 1.39(3H, t, J=7Hz), 2.44(3H, s),

4.42(2H, q, J=7Hz), 6.6-7.4(7H, m)

12) 1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(ホルミルアミノ)フェニル]ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

融点: 184-188°C

IR(ヌジョール): 3300, 1730, 1720, 1690, 1600, 1510cm⁻¹

Mass(m/z): 353(M⁺)

13) 5-[5-(メチルチオ)-2-チエニル]-1-(4-ニトロフェニル)ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

IR(薄膜): 1725, 1600, 1525, 1500cm⁻¹

14) 1-(4-ニトロフェニル)-5-(4-トリル)ピラゾール-3-カルボン酸エチルエルテル

融点: 147-149°C

IR(ヌジョール): 1715, 1595, 1525, 1500cm⁻¹

NMR(CDCl₃, δ): 1.43(3H, t, J=7Hz), 2.39(3H, s),

4.43(2H, q, J=7Hz), 6.9-8.3(9H, m)

Mass(m/z): 351(M⁺)

15) 5-(4-メトキシフェニル)-1-(4-ニトロフェニル)ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル
融点: 161-162°C

IR(ヌジョール): 1710, 1615, 1595, 1525, 1500cm⁻¹

Mass(m/z): 367(M⁺)

16) 5-(4-アセチルフェニル)-1-(4-フルオロフェニル)ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

融点: 220-222°C

IR(ヌジョール): 1710, 1610, 1510cm⁻¹

Mass(m/z): 352(M⁺)

17) 5-[3,5-ジ(t-ブチル)-4-ヒドロキシフェニル]-1-(4-フルオロフェニル)ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

融点: 173-174°C

IR(ヌジョール): 3550, 1730, 1605, 1510cm⁻¹

NMR(DMSO-d₆, δ): 1.25(18H, s), 1.31(3H, t, J=8Hz), 4.32(2H, q, J=8Hz), 6.96(2H, s), 7.08(1H, s), 7.2-7.5(4H, m)

Mass(m/z): 438(M⁺)

18) 1-(2,5-ジフルオロフェニル)-5-[4-(メチルチオ)フェニル]ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

融点: 81-84°C

IR(ヌジョール): 1730, 1600, 1510cm⁻¹

NMR(CDCl₃, δ): 1.43(3H, t, J=7Hz), 2.47(3H, s),

4.46(2H, q, J=7Hz), 7.0-7.4(8H, m)

Mass(m/z): 374(M⁺)

19) 5-[4-(メチルチオ)フェニル]-1-(2-ニトロフェニル)ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

融点: 155-157°C

IR(ヌジョール): 1715, 1605, 1535cm⁻¹

NMR(CDCl₃, δ): 1.41(3H, t, J=7Hz), 2.45(3H, s),

4.44(2H, q, J=7Hz), 7.0-8.1(9H, m)

Mass(m/z): 383(M⁺)

20) 1-(4-フルオロ-2-ニトロフェニル)-5-[4-(メチルチオ)フェニル]ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

IR(薄膜): 1725, 1590, 1545, 1510cm⁻¹

NMR(CDCl₃, δ): 1.41(3H, t, J=7Hz), 2.46(3H, s),

4.36(2H, q, J=7Hz), 6.9-8.0(8H, m)

Mass(m/z): 401(M⁺)

21) 5-[4-(メチルチオ)フェニル]-1-(4-ニトロフェニル)-3-トリフルオロメチル)ピラゾール

融点: 163-164°C

IR(ヌジョール): 1600, 1525cm⁻¹

22) 3-(フルオロメチル)-1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルチオ)フェニル]ピラゾー

ル

IR (薄膜) : 1600, 1515cm⁻¹
 NMR (CDCl₃, δ) : 2.44 (3H, s), 5.14 (1H, s), 5.67 (1H, s), 6.53 (1H, s), 6.8-7.3 (8H, m)
 Mass (m/z) : 316 (M⁺)
 23) 3-(フルオロメチル)-5-[4-(メチルチオ)フェニル]-1-(4-ニトロフェニル)ピラゾール

融点: 165-167°C

IR (ヌジョール) : 1600, 1520, 1500cm⁻¹
 NMR (CDCl₃, δ) : 2.50 (3H, s), 5.36 (1H, s), 5.60 (1H, s), 6.64 (1H, s), 7.1-8.3 (8H, m)
 Mass (m/z) : 343 (M⁺)
 24) 3-(ジフルオロメチル)-1-(4-ニトロフェニル)-5-[4-(メチルチオ)フェニル]ピラゾール

融点: 124-129°C

IR (ヌジョール) : 1600, 1520cm⁻¹
 NMR (CDCl₃, δ) : 2.50 (3H, s), 6.5-8.5 (10H, m)
 Mass (m/z) : 361 (M⁺)
 25) 3-(ジルフォロメチル)-1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルチオ)フェニル]ピラゾール

融点: 70-71°C

IR (ヌジョール) : 1600, 1520cm⁻¹
 NMR (CDCl₃, δ) : 2.48 (3H, s), 6.7-7.4 (10H, m)
 Mass (m/z) : 334 (M⁺)
 26) 1-(2-クロロフェニル)-5-[4-(メチルチオ)フェニル]ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

融点: 119-120°C

IR (ヌジョール) : 1715, 1605cm⁻¹
 NMR (CDCl₃, δ) : 1.42 (3H, t, J=7Hz), 2.45 (3H, s), 4.45 (2H, q, J=7Hz), 7.0-7.6 (9H, m)
 Mass (m/z) : 372 (M⁺), 344

実施例6と同様にして下記の化合物(実施例15-1から15-29)を得る。

実施例15

1) 1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール-5-カルボニトリル
 融点: 200-202°C
 IR (ヌジョール) : 2240, 1600, 1515cm⁻¹
 NMR (DMSO-d₆, δ) : 3.28 (3H, s), 7.4-8.3 (9H, m)
 Mass (m/z) : 341 (M⁺)
 2) 1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルチオ)フェニル]ピラゾール-3-カルボニトリル
 融点: 106-107°C
 IR (ヌジョール) : 2250, 1600, 1510cm⁻¹
 NMR (CDCl₃, δ) : 2.48 (3H, s), 6.84 (1H, s), 7.0-7.4

(8H, m)

Mass (m/z) : 309 (M⁺)
 3) 5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1-(4-ピリジル)ピラゾール-3-カルボニトリル

融点: 194-195°C

IR (ヌジョール) : 2250, 1585, 1500cm⁻¹
 NMR (DMSO-d₆, δ) : 3.27 (3H, s), 7.3-8.1 (7H, m), 8.70 (2H, d, J=5Hz)
 Mass (m/z) : 324 (M⁺)

4) 5-[4-(メチルチオ)フェニル]-1-(4-ピリジル)ピラゾール-3-カルボニトリル塩酸塩
 融点: 185-188°C

IR (ヌジョール) : 2350, 2250, 2120, 2020, 1630, 1510cm⁻¹
 NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.50 (3H, s), 7.1-7.6 (7H, m), 8.75 (2H, d, J=6Hz)
 Mass (m/z) : 292 (M⁺)

5) 1-(2-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール-3-カルボニトリル

融点: 147-148°C

IR (ヌジョール) : 2250, 1600, 1500cm⁻¹
 NMR (CDCl₃, δ) : 3.07 (3H, s), 7.00 (1H, d), 7.0-8.0 (8H, m)
 Mass (m/z) : 341 (M⁺)

6) 1-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール-3-カルボニトリル
 融点: 129-130°C

IR (ヌジョール) : 2250, 1610, 1520cm⁻¹
 NMR (CDCl₃, δ) : 3.08 (3H, s), 6.8-8.0 (8H, m)
 Mass (m/z) : 359 (M⁺)

7) 1-(3-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール-3-カルボニトリル
 融点: 167-168°C

IR (ヌジョール) : 2250, 1600, 1495cm⁻¹
 NMR (DMSO-d₆, δ) : 3.26 (3H, s), 7.2-8.0 (9H, m)
 Mass (m/z) : 341 (M⁺)

8) 5-(4-メチルスルホニル)フェニル]-1-フェニルピラゾール-3-カルボニトリル
 融点: 179-180°C

IR (ヌジョール) : 2250, 1600, 1500cm⁻¹
 NMR (DMSO-d₆, δ) : 3.25 (3H, s), 7.3-8.0 (10H, m)
 Mass (m/z) : 323 (M⁺)

9) 1-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール-3-カルボニトリル
 融点: 153-154°C

IR (ヌジョール) : 2250, 1600, 1515cm⁻¹
 NMR (DMSO-d₆, δ) : 3.25 (3H, s), 3.80 (3H, s), 7.0-

8.0 (9H, m)

Mass (m/z) :353 (M⁺)

10) 1-[(4-メチルフェニル)-5-[(4-(メチルスルホニル)フェニル)フェニル]ピラゾール-3-カルボニトリル

融点:210-211°C

IR (ヌジョール) :2250, 1600, 1515cm⁻¹NMR (CDCl₃, δ) :2.41 (3H, s), 3.08 (3H, s), 6.96 (1H, s), 7.1-8.0 (8H, m)

11) 5-[(4-フルオロフェニル)-1-[(4-(メチルチオ)フェニル)フェニル]ピラゾール-3-カルボニトリル

融点:82-83°C

IR (ヌジョール) :2250, 1610, 1545, 1500cm⁻¹Mass (m/z) :309 (M⁺)

12) 5-[(4-(メチルチオ)フェニル)-1-(4-ニトロフェニル)ピラゾール-3-カルボニトリル

融点:165-166°C

IR (ヌジョール) :2250, 1600, 1520, 1480cm⁻¹Mass (m/z) :336 (M⁺)

13) 1-[(4-フルオロフェニル)-5-[(5-(メチルチオ)-2-チエニル)フェニル]ピラゾール-3-カルボニトリル

IR (薄膜) :2250, 1600, 1510cm⁻¹

14) 5-[(5-(メチルチオ)-2-チエニル)-1-(4-ニトロフェニル)ピラゾール-3-カルボニトリル

IR (薄膜) :2250, 1600, 1525, 1500cm⁻¹

15) 1-[(4-フルオロフェニル)-5-[(4-(N-ホルミルメチルアミノ)フェニル)ピラゾール-3-カルボニトリル

融点:147-148°C

IR (ヌジョール) :2250, 1675, 1615, 1510cm⁻¹NMR (DMSO-d₆, δ) :3.19 (3H, s), 7.2-7.7 (9H, m), 8.46 (1H, s)

Mass (m/z) :320

16) 5-[(4-(アセトアミド)フェニル)-1-(4-フルオロフェニル)ピラゾール-3-カルボニトリル

融点:96-98°C

IR (ヌジョール) :3340, 2250, 1670, 1600, 1535, 1510cm⁻¹NMR (DMSO-d₆, δ) :2.04 (3H, s), 7.1-7.6 (9H, m), 0.10 (1H, s)Mass (m/z) :320 (M⁺)

17) 1-[(4-(N-ホルミルメチルアミノ)フェニル)-5-(4-トリル)ピラゾール-3-カルボニトリル

IR (薄膜) :2250, 1680, 1610, 1515cm⁻¹NMR (CDCl₃, δ) :2.38 (3H, s), 3.33 (3H, s), 6.8-7.4 (9H, m), 8.55 (1H, s)

18) 1-[(4-フルオロフェニル)-5-(4-メトキシフェニル)ピラゾール-3-カルボニトリル

融点:122-123°C

IR (ヌジョール) :2250, 1610, 1500cm⁻¹NMR (CDCl₃, δ) :3.82 (3H, s), 6.8-7.4 (9H, m)Mass (m/z) :293 (M⁺)

19) 5-[(4-メトキシフェニル)-1-(4-ニトロフェニル)ピラゾール-3-カルボニトリル

融点:125-126°C

IR (ヌジョール) :2250, 1615, 1600, 1520, 1500cm⁻¹Mass (m/z) :320 (M⁺)

20) 1,5-ビス(4-メトキシフェニル)ピラゾール-3-カルボニトリル

融点:79-80°C

IR (ヌジョール) :2250, 1610, 1515cm⁻¹NMR (CDCl₃, δ) :3.81 (3H, s), 3.83 (3H, s), 6.7-7.3 (9H, m)Mass (m/z) :305 (M⁺)

21) 5-[(4-シアノフェニル)-1-(4-フルオロフェニル)ピラゾール-3-カルボニトリル

融点:154-156°C

IR (ヌジョール) :2250, 2230, 1615, 1510cm⁻¹NMR (CDCl₃, δ) :6.96 (1H, s), 7.0-7.7 (8H, m)Mass (m/z) :288 (M⁺)

22) 5-[(3,5-ジ(t-ブチル)-4-ヒドロキシフェニル)-1-(4-フルオロフェニル)ピラゾール-3-カルボニトリル

融点:189-190°C

IR (ヌジョール) :3600, 2250, 1600, 1500cm⁻¹NMR (DMSO-d₆, δ) :1.24 (18H, s), 6.96 (2H, s), 7.3-7.5 (5H, m)Mass (m/z) :391 (M⁺), 376

23) 1-[(2-フルオロフェニル)-5-[(4-(メチルチオ)フェニル)ピラゾール-3-カルボニトリル

融点:76-77°C

IR (ヌジョール) :2250, 1600, 1505cm⁻¹NMR (CDCl₃, δ) :2.46 (3H, s), 6.87 (1H, s), 7.0-7.6 (8H, m)Mass (m/z) :309 (M⁺)

24) 1-[(2,4-ジフルオロフェニル)-5-[(4-(メチルチオ)フェニル)ピラゾール-3-カルボニトリル

融点:74-75°C

IR (ヌジョール) :2250, 1600, 1520cm⁻¹NMR (CDCl₃, δ) :2.47 (3H, s), 6.8-7.6 (8H, m)Mass (m/z) :327 (M⁺)

25) 1-[(2,5-ジフルオロフェニル)-5-[(4-(メチルチオ)フェニル)ピラゾール-3-カルボニトリル

IR (薄膜) :2250, 1625, 1600, 1510cm⁻¹

26) 1-[(4-(N-ホルミルメチルアミノ)フェニル)-5-[(4-(メチルチオ)フェニル)ピラゾール

—3—カルボニトリル

融点:132—134°C

IR (ヌジョール) :2250, 1670, 1600, 1515cm⁻¹Mass (m/z) :348 (M⁺)

27) 5—[4—(メチルチオ)フェニル]—1—(2—ニトロフェニル)ピラゾールー3—カルボニトリル

IR (薄膜) :2250, 1605, 1535cm⁻¹

28) 1—(4—フルオロ—2—ニトロフェニル)—5—[4—(メチルチオ)フェニル]ピラゾールー3—カルボニトリル

IR (薄膜) :2250, 1590, 1550, 1510cm⁻¹

29) 1—(2—クロロフェニル)—5—[4—(メチルチオ)フェニル]ピラゾールー3—カルボニトリル

融点:124—125°C

IR (ヌジョール) :2250, 1600cm⁻¹NMR (CDCl₃, δ) :2.45 (3H, s), 6.88 (1H, s), 7.0—7.5 (8H, m)Mass (m/z) :325 (M⁺)

実施例16

1—(4—フルオロフェニル)—5—[4—(メチルチオ)フェニル]ピラゾールー3—アミン (3g)、塩化第二銅 (1.6g) および亜硝酸 t—ブチル (1.14g) のアセトニトリル (50ml) およびジオキサン (20ml) 中混合物を室温で4時間攪拌する。不溶物を濾過し、濾液に酢酸エチルと水を加える。有機層を分離し、希塩酸で洗浄後、乾燥、濃縮する。油状残渣 (3.8g) をシリカゲル (40g) カラムクロマトグラフィーに付し、トルエンと酢酸エチルの混合溶媒 (10:1) で溶出して、1—(4—フルオロフェニル)—5—[4—(メチルチオ)フェニル]ピラゾール (1.4g) の褐色油状物を得る。

IR (薄膜) :1600, 1510cm⁻¹NMR (CDCl₃, δ) :2.48 (3H, s), 6.48 (1H, d, J=1.8Hz), 6.9—7.4 (8H, m), 7.70 (1H, d, J=1.8Hz)Mass (m/z) :284 (M⁺)

実施例2と同様にして下記の化合物 (実施例17—1) から17—30))を得る。

実施例17

1) 1—(4—フルオロフェニル)—5—[4—(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール

融点:110—112°C

IR (ヌジョール) :1600, 1515cm⁻¹NMR (DMSO—d₆, δ) :3.25 (3H, s), 6.83 (1H, d, J=1.9Hz), 7.2—8.0 (9H, m)Mass (m/z) :316 (M⁺)

2) 1—(4—フルオロフェニル)—5—[4—(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾールー3—カルボニトリル

融点:197°C

IR (ヌジョール) :2240, 1600, 1515cm⁻¹

3) 5—[4—(メチルスルホニル)フェニル]—1—

(4—ピリジル)ピラゾールー3—カルボン酸エチルエ

ステル

融点:195—199°C

IR (ヌジョール) :1715, 1585, 1500cm⁻¹NMR (DMSO—d₆, δ) :1.33 (3H, t, J=7Hz), 3.28 (3H, 4), 4.37 (2H, q, J=7Hz), 7.2—7.4 (3H, m), 7.62 (2H, d, J=8.5Hz), 7.97 (2H, d, J=8.5Hz), 8.68 (2H, br s)Mass (m/z) :371 (M⁺)

4) 1—(2—フルオロフェニル)—5—[4—(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾールー3—カルボン酸エチルエステル

融点:165—167°C

IR (ヌジョール) :1720, 1600, 1500cm⁻¹NMR (CDCl₃, δ) :1.43 (3H, t, J=7Hz), 3.06 (3H, s), 4.47 (2H, q, J=7Hz), 7.0—7.9 (9H, m)Mass (m/z) :388 (M⁺), 316

5) 1—(2,4—ジフルオロフェニル)—5—[4—(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾールー3—カルボン酸エチルエステル

融点:184—185°C

IR (ヌジョール) :1730, 1605, 1520cm⁻¹NMR (CDCl₃, δ) :1.40 (3H, t, J=7Hz), 3.07 (3H, s), 4.47 (2H, q, J=7Hz), 6.8—8.0 (8H, m)Mass (m/z) :406 (M⁺)

6) 1—(3—フルオロフェニル)—5—[4—(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾールー3—カルボン酸エチルエステル

融点:110—112°C

IR (ヌジョール) :1720, 1605, 1490cm⁻¹NMR (CDCl₃, δ) :1.43 (3H, t, J=7Hz), 3.09 (3H, s), 4.47 (2H, q, J=7Hz), 7.0—8.1 (1H, m)Mass (m/z) :388 (M⁺)

7) 5—[4—(メチルスルホニル)フェニル]—1—フェニルピラゾールー3—カルボン酸エチルエステル

IR (薄膜) :1720, 1600, 1500cm⁻¹

8) 1—(4—メトキシフェニル)—5—[4—(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾールー3—カルボン酸エチルエステル

融点:122—125°C

IR (ヌジョール) :1715, 1610, 1590, 1515cm⁻¹Mass (m/z) :400 (M⁺)

9) 1—(4—メチルフェニル)—5—[4—(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾールー3—カルボン酸エチルエステル

融点:149—151°C

IR (ヌジョール) :1720, 1600, 1520cm⁻¹Mass (m/z) :384 (M⁺)

10) 5—[4—(メチルスルホニル)フェニル]—1—(4—ニトロフェニル)ピラゾールー3—カルボニトリル

融点:199-200°C

IR (ヌジョール) :2250, 1600, 1530, 1500cm⁻¹

Mass (m/z) :368 (M⁺)

11) 1- [4-フルオロフェニル] - 5- [5- (メチルスルホニル) - 2-チエニル] ピラゾール-3-カルボニトリル

融点:131-132°C

IR (ヌジョール) :2250, 1510cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) :3.35 (3H, s), 7.3-7.8 (7H, m)

Mass (m/z) :347 (M⁺)

12) 5- [5- (メチルスルホニル) - 2-チエニル] - 1- (4-ニトリフェニル) ピラゾール-3-カルボニトリル

融点:98-106°C

IR (ヌジョール) :2250, 1615, 1595, 1530cm⁻¹

Mass (m/z) :374 (M⁺)

13) 1- (2,5-ジフルオロフェニル) - 5- [4- (メチルスルホニル) フェニル] ピラゾール-3-カルボニトリル

融点:139-140°C

IR (ヌジョール) :2250, 1620, 1605, 1505cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) :3.26 (3H, d), 7.4-8.0 (8H, m)

Mass (m/z) :359 (M⁺)

14) 1- [4- (N-ホルミルメチルアミノ) フェニル] - 5- [4- (メチルスルホニル) フェニル] ピラゾール-3-カルボニトリル

融点:170-173°C

IR (ヌジョール) :2250, 1610, 1520cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) :3.23 (3H, s), 3.26 (3H, s), 7.4-8.0 (9H, m), 8.68 (1H, s)

Mass (m/z) :380 (M⁺)

15) 5- [4- (メチルスルホニル) フェニル] - 1- (2-ニトロフェニル) ピラゾール-3-カルボニトリル

融点:123-125°C

IR (ヌジョール) :2250, 1605, 1535cm⁻¹

Mass (m/z) :368 (M⁺)

16) 1- (4-フルオロ-2-ニトロフェニル) - 5- [4- (メチルスルホニル) フェニル] ピラゾール-3-カルボニトリル

融点:191-193°C

IR (ヌジョール) :2250, 1600, 1545, 1510cm⁻¹

Mass (m/z) :386 (M⁺)

17) 5- [4- (メチルスルホニル) フェニル] - 1- (4-ニトロフェニル) - 3- (トリフルオロメチル) ピラゾール

融点:163-164°C

IR (ヌジョール) :1600, 1535cm⁻¹

Mass (m/z) :411 (M⁺)

18) 3-ブロモ-1- (4-フルオロフェニル) - 5-

[4- (メチルスルホニル) フェニル] ピラゾール

融点:185-186°C

IR (ヌジョール) :1600, 1515cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) :3.24 (3H, s), 7.03 (1H, s), 7.2-8.0 (8H, m)

Mass (m/z) :396, 394

19) N-シクロプロピル-1- (4-フルオロフェニル) - 5- [4- (メチルスルホニル) フェニル] ピラゾール-3-カルボキサミド

融点:185-186°C

IR (ヌジョール) :3350, 1660, 1605, 1545, 1535, 1510cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) :0.6-1.0 (4H, m), 2.8-3.0 (1H, m), 3.08 (3H, s), 7.0-7.5 (8H, m), 7.90 (2H, d, J=8Hz)

Mass (m/z) :399 (M⁺)

20) 5- [4- (メチルスルホニル) フェニル] - 1- [4- (ニトロフェニル) ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

融点:209-210°C

IR (ヌジョール) :1710, 1600, 1525cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) :1.33 (3H, t, J=7Hz), 3.26 (3H, s), 4.37 (2H, q, J=7Hz), 7.36 (1H, s), 7.5-8.4 (8H, m)

Mass (m/z) :415 (M⁺)

21) 3- (フルオロメチル) - 1- (4-フルオロフェニル) - 5- [4- (メチルスルホニル) フェニル] ピラゾール

融点:166-167°C

IR (ヌジョール) :1600, 1515cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) :3.25 (3H, s), 5.35 (1H, s), 5.59 (1H, s), 6.9-8.0 (8H, m)

Mass (m/z) :348

22) 酢酸-1- (4-フルオロフェニル) - 5- [4- (メチルスルホニル) フェニル] - 3-ピラゾリルメチル

融点:102-103°C

IR (ヌジョール) :1740, 1720, 1600, 1515cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) :2.14 (3H, s), 3.07 (3H, s), 5.10 (2H, s), 6.66 (1H, s), 7.0-8.0 (8H, m)

Mass (m/z) :388 (M⁺), 345

23) 3- (クロロメチル) - 1- (4-フルオロフェニル) - 5- [4- (メチルスルホニル) フェニル] ピラゾール

融点:155-156°C

IR (ヌジョール) :1600, 1515cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) :3.25 (3H, s), 4.82 (2H, s), 6.91 (1H, s), 7.2-8.0 (8H, m)

Mass (m/z) :364 (M⁺)

24) 3- (フルオロメチル) - 5- [4- (メチルスルホニル) フェニル] - 1- (4-ニトロフェニル) ピラゾール

融点:152—153°C

IR (ヌジョール) :1600, 1525cm⁻¹

Mass (m/z) :375 (M⁺)

25) 3-(ジフルオロメチル)-1-[4-(メチルアミノ)フェニル]-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール

融点:175—176°C

IR (ヌジョール) :3430, 1615, 1540cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) :2.72 (3H, s), 3.07 (3H, s), 3.97 (1H, s), 6.5—8.1 (10H, m)

Mass (m/z) :377 (M⁺)

26) 3-(ジフルオロメチル)-1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール

融点:190—191°C

IR (ヌジョール) :1600, 1515cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) :3.08 (3H, s), 6.5—8.0 (10H, m)

Mass (m/z) :366 (M⁺)

27) 4-ブロモ-1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール

融点:169—170°C

IR (ヌジョール) :1600, 1510cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) :3.10 (3H, s), 7.0—8.0 (9H, m)

Mass (m/z) :396, 394

28) N-フェニル-1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール-3-カルボキサミド

融点:232—233°C

IR (ヌジョール) :3350, 1680, 1595, 1535, 1505cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) :3.26 (3H, s), 7.0—8.0 (14H, m), 10.26 (1H, s)

Mass (m/z) :435

29) 1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-(1-ピロリジニルカルボチル)ピラゾール

融点:229—230°C

IR (ヌジョール) :1615, 1515, 1500cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) :1.77—2.07 (4H, m), 3.00 (3H, s), 3.67 (2H, t, J=6Hz), 3.97 (2H, t, J=6Hz), 6.9—7.5 (7H, m), 7.87 (2H, d, J=8Hz)

Mass (m/z) :413 (M⁺)

30) 1-(2-クロロフェニル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール-3-カルボニトリル

融点:151—152°C

IR (ヌジョール) :2250, 1610, 1545, 1490cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) :3.05 (3H, s), 7.02 (1H, s), 7.3—8.0 (8H, m)

Mass (m/z) :375 (M⁺)

実施例18

1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルチオ)フェニル]ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (3.6g) と水酸化カリウム (2g) のメタノール (50ml) 中混合物を30分間還流する。溶媒を留去する。残渣を水に溶解し、クロロホルムで洗浄する。水層を希塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出する。抽出物を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮する。得られた残渣をエタノールから再結晶して、1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルチオ)フェニル]ピラゾール-3-カルボン酸 (2g) を結晶として得る。

融点:199—200°C

IR (ヌジョール) :3550, 3300, 2500, 1710, 1680, 1600, 1515cm⁻¹

Mass (m/z) :328 (M⁺)

実施例18と同様にして下記の化合物 (実施例19—1) から19—11))を得る。

実施例19

1) 5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1-(4-ピリジル)ピラゾール-3-カルボン酸

融点:270—271°C (分解)

IR (ヌジョール) :1690, 1610, 1510cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) :3.28 (3H, s), 7.2—8.0 (7H, m), 8.66 (2H, ブロード s), 13.25 (1H, s)

Mass (m/z) :343 (M⁺)

2) 5-[4-(メチルチオ)フェニル]-1-(4-ピリジル)ピラゾール-3-カルボン酸

融点:225—227°C

IR (ヌジョール) :3400, 2400, 1700, 1600, 1510cm⁻¹

Mass (m/z) :311 (M⁺)

3) 1-(2-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール-3-カルボン酸

融点:228—229°C (分解)

IR (ヌジョール) :2600, 1700, 1600, 1500cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) :3.25 (3H, s), 7.22 (1H, s), 7.3—8.0 (8H, m), 13.17 (1H, s)

Mass (m/z) :360 (M⁺)

4) 1-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール-3-カルボン酸

融点:231—233°C (分解)

IR (ヌジョール) :2600, 1700, 1600, 1515cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) :3.25 (3H, s), 7.3—8.0 (8H, m), 3.20 (1H, s)

Mass (m/z) :378 (M⁺)

5) 1-(3-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール-3-カルボン酸

IR (ヌジョール) :2630, 1705, 1600, 1490cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) :3.26 (3H, s), 7.1—8.0 (9H, m)

Mass (m/z) :360 (M⁺)

6) 5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1-

フェニルピラゾールー3-カルボン酸

融点:203-205°C

IR (ヌジョール) :2625, 1700, 1600, 1495cm⁻¹Mass (m/z) :342 (M⁺)7) 1-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾールー3-カルボン酸
融点:197-199°CIR (ヌジョール) :1700, 1600, 1515cm⁻¹Mass (m/z) :372 (M⁺)8) 1-(4-メチルフェニル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾールー3-カルボン酸
融点:185-187°CIR (ヌジョール) :2600, 1700, 1600, 1510cm⁻¹Mass (m/z) :356 (M⁺)9) 5-(4-フルオロフェニル)-1-[4-(メチルチオ)フェニル]ピラゾールー3-カルボン酸
融点:176-178°CIR (ヌジョール) :3500, 1680, 1610, 1545, 1490cm⁻¹Mass (m/z) :328 (M⁺)10) 5-[4-(メチルチオ)フェニル]-1-(4-ニトロフェニル)ピラゾールー3-カルボン酸
融点:188-189°CIR (ヌジョール) :1690, 1595, 1520cm⁻¹Mass (m/z) :355 (M⁺)11) 1-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-[4-(メチルチオ)フェニル]ピラゾールー3-カルボン酸
融点:188-190°CIR (ヌジョール) :3300, 2500, 1705, 1680, 1600, 1520cm⁻¹Mass (m/z) :346 (M⁺)

実施例20

1-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾールー3-カルボン酸エチルエステル (2g) と沃化水素酸 (57%、5ml) の酢酸 (10ml) 中混合物を5時間還流する。反応混合物を濃縮し、残渣を亜硫酸水素ナトリウム水溶液で粉末化する。この粗製の粉末をシリカゲル (80g) カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールの混合物で溶出して、1-(4-ヒドロキシフェニル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾールー3-カルボン酸 (0.86g) を得る。

融点:233-236°C (分解)

IR (ヌジョール) :3550, 3250, 1700, 1600, 1515cm⁻¹Mass (m/z) :358 (M⁺)

実施例21

1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルチオ)フェニル]ピラゾールー3-カルボン酸 (13.5g) と塩化チオニル (10ml) のジクロロエタン (30ml) 中混合物を1時間還流する。混合物を濃縮して、1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルチオ)フェニル]ピラゾールー3-カルボニルクロリドを油状

物として得る。

IR (薄膜) :1760, 1605, 1510cm⁻¹

上記塩化物のテトラヒドロフラン (50ml) 溶液を28% アンモニア水とテトラヒドロフラン (50ml) の混合物に5~10°Cで滴下する。混合物を室温で1時間攪拌する。溶媒を留去し、残渣を水で粉末化して、1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルチオ)フェニル]ピラゾールー3-カルボキサミド (11.2g) を結晶として得る。

融点:180-181°C

IR (ヌジョール) :3500, 3425, 1670, 1600, 1510cm⁻¹NMR (CDCl₃, δ) :2.48 (3H, s), 5.70 (1H, s), 6.87 (1H, s), 7.0-7.4 (9H, m)Mass (m/z) :327 (M⁺)

実施例21と同様にして下記の化合物 (実施例22-1) から22-13))を得る。

実施例22

1) 5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1-(4-ピリジル)ピラゾールー3-カルボキサミド

融点:286-288°C

IR (ヌジョール) :3650, 3300, 3200, 1690, 1595, 1500cm⁻¹NMR (DMSO-d₆, δ) :3.28 (3H, s), 7.18 (1H, s), 7.3-8.0 (8H, m), 8.66 (2H, d, J=5Hz)Mass (m/z) :342 (M⁺)

2) 5-[4-(メチルチオ)フェニル]-1-(4-ピリジル)ピラゾールー3-カルボキサミド

融点:213-215°C

IR (ヌジョール) :3360, 3150, 1680, 1595cm⁻¹

3) 1-(2-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾールー3-カルボキサミド

融点:198-199°C

IR (ヌジョール) :3500, 3150, 1690, 1600, 1510cm⁻¹NMR (CDCl₃, δ) :3.06 (3H, s), 5.68 (1H, s), 6.86 (1H, s), 7.1-7.9 (9H, m)Mass (m/z) :359 (M⁺)

4) 1-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾールー3-カルボキサミド

融点:213-214°C

IR (ヌジョール) :3440, 3150, 1685, 1610, 1520cm⁻¹NMR (DMSO-d₆, δ) :3.25 (3H, s), 7.23 (1H, s), 7.3-8.0 (7H, m)Mass (m/z) :377 (M⁺)

5) 1-(3-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾールー3-カルボキサミド

融点:217-218°C

IR (ヌジョール) :3460, 3220, 1680, 1600, 1490cm⁻¹NMR (DMSO-d₆, δ) :3.26 (3H, s), 7.1-8.0 (11H, m)

Mass (m/z) :359 (M⁺)

6) 5- [4-(メチルスルホニル)フェニル] - 1-フェニルピラゾール-3-カルボキサミド

融点:265-266°C

IR (ヌジョール) :3474, 3200, 1680, 1600, 1495cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) :3.24 (3H, s), 7.16 (1H, s), 7.3-8.0 (11H, m)

Mass (m/z) :341 (M⁺)

7) 1- (4-メトキシフェニル) - 5- [4-(メチルスルホニル)フェニル] ピラゾール-3-カルボキサミド

融点:178-179°C

IR (ヌジョール) :3480, 3310, 3230, 1675, 1590, 1515cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) :3.24 (3H, s), 3.79 (3H, s), 6.9-8.0 (11H, m)

Mass (m/z) :371 (M⁺)

8) 1- (4-ヒドロキシフェニル) - 5- [4-(メチルスルホニル)フェニル] ピラゾール-3-カルボキサミド

融点:269-271°C

IR (ヌジョール) :3550, 3460, 3200, 1680, 1600, 1520cm⁻¹

Mass (m/z) :357 (M⁺)

9) 1- (4-メチルフェニル) - 5- [4-(メチルスルホニル)フェニル] ピラゾール-3-カルボキサミド

融点:125-130°C

IR (ヌジョール) :3470, 3200, 1680, 1600, 1515cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) :2.35 (3H, s), 3.24 (3H, s), 7.1-8.0 (11H, m)

Mass (m/z) :355 (M⁺)

10) 5- (4-フルオロフェニル) - 1- [4-(メチルチオ)フェニル] ピラゾール-3-カルボキサミド

融点:157-159°C

IR (ヌジョール) :3460, 3270, 1670, 1610, 1595, 1545, 1495cm⁻¹

Mass (m/z) :327 (M⁺)

11) 5- [4-(メチルチオ)フェニル] - 1- (4-ニトロフェニル) ピラゾール-3-カルボキサミド

融点:192-194°C

IR (ヌジョール) :3480, 3150, 1690, 1610, 1595, 1520cm⁻¹

Mass (m/z) :354 (M⁺)

12) 1- (4-フルオロフェニル) - 5- (4-トリル) ピラゾール-3-カルボキサミド

融点:183-186°C

IR (ヌジョール) :3500, 3350, 3300, 1685, 1610, 1510cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) :2.29 (3H, s), 6.8-7.5 (9H, m), 7.68 (2H, s)

Mass (m/z) :295 (M⁺)

13) 1- (2,4-ジフルオロフェニル) - 5- [4-(メチルチオ)フェニル] ピラゾール-3-カルボキサ

ミド

融点:171-173°C

IR (ヌジョール) :3440, 3200, 1665, 1600, 1515cm⁻¹

Mass (m/z) :345 (M⁺)

実施例23

1- (4-ヒドロキシフェニル) - 5- [4-(メチルスルホニル)フェニル] ピラゾール-3-カルボキサミド (1.3g) と塩化メタンスルホニル (2.5g) のピリジン (20ml) 中混合物を50°Cで5時間攪拌する。溶媒を留去し、希塩酸と酢酸エチルを残渣に加える。有機層を水洗し、乾燥、濃縮する。残渣をシリカゲル (20g) カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールの混合溶媒 (20:1) で溶出して、5- [4-(メチルスルホニル)フェニル] - 1- [4-(メチルスルホニルオキシ)フェニル] ピラゾール-3-カルボニトリル (0.79g) を結晶として得る。

融点:195-196°C

IR (ヌジョール) :2250, 1600, 1510cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) :3.10 (3H, s), 3.45 (3H, s), 7.4-8.0 (9H, m)

Mass (m/z) :417 (M⁺)

実施例24

過ヨウ素酸ナトリウム (0.7g) の水 (5ml) 溶液を氷冷した1- (4-フルオロフェニル) - 5- [4-(メチルチオ)フェニル] ピラゾール-3-カルボニトリル (0.6g) のメタノール (50ml) 溶液に加える。得られた溶液を室温で8時間攪拌する。不溶物を濾去し、濾液を濃縮する。得られた残渣を酢酸エチルに溶解し、溶液を亜硫酸水素ナトリウム水溶液と水で洗浄する。有機層を乾燥し、濃縮して油状残留物 (0.6g) を得る。残渣をシリカゲル (13g) カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールの混合溶媒 (50:1) で溶出す。精製物をヘキサンとエタノールの混合物から結晶化して、1- (4-フルオロフェニル) - 5- [4-(メチルスルフィニル)フェニル] ピラゾール-3-カルボニトリル (0.45g) を結晶として得る。

融点:104-105°C

IR (ヌジョール) :2250, 1600, 1515cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) :2.76 (3H, s), 6.94 (1H, s), 7.0-7.7 (8H, m)

Mass (m/z) :325 (M⁺), 310

実施例25

5- (4-フルオロフェニル) - 1- [4-(メチルチオ)フェニル] ピラゾール-3-カルボニトリル (0.75g) と30%過酸化水素溶液 (1.4ml) の酢酸 (10ml) 中混合物を50°Cで4時間攪拌する。反応混合物を濃縮し、残渣をエタノールから再結晶して、5- (4-フルオロフェニル) - 1- [4-(メチルスルホニル)フェニル] ピラゾール-3-カルボニトリル (0.66g) を結晶として得る。

融点:162—163°C

IR (ヌジョール) :3140, 2250, 1610, 1595, 1500cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) :3.09 (3H, s), 6.89 (1H, s), 7.0—8.0 (8H, m)

Mass (m/z) :341 (M⁺)

実施例26

5—[4—(メチルスルホニル)フェニル]—1—(4—ニトロフェニル)ピラゾールー3—カルボニトリル (1.1g)、鉄粉 (1.1g) および塩化アンモニウム (0.11g) のエタノール (20ml) および水 (7ml) 中混合物を1時間還流する。溶媒を留去し、残渣を濾過し、水洗御、熱酢酸エチルに溶解する。溶液を濾過し、濾液を濃縮する。得られた残渣を酢酸エチルから再結晶して、1—(4—アミノフェニル)—5—[4—(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾールー3—カルボニトリル (0.83g) を結晶として得る。

融点:228—229°C

IR (ヌジョール) :3480, 3400, 3150, 2250, 1645, 1605, 1520cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) :3.25 (3H, s), 5.57 (2H, s), 6.5—8.0 (9H, m)

Mass (m/z) :338 (M⁺)

実施例27

1—(4—フルオロフェニル)—5—[4—(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾールー3—アミン (0.7g) と無水酢酸 (0.22ml) のジクロロメタン (15ml) 中混合物を室温で3時間搅拌後、濃縮する。残渣をシリカゲル (15g) カラムクロマトグラフィーに付し、トルエンと酢酸エチルの混合溶媒 (2:1) で溶出する。目的生成物 (0.63g) をエタノールから再結晶して、N—{1—(4—フルオロフェニル)—5—[4—(メチルスルホニル)フェニル]—3—ピラゾリル}アセトアミド (0.52g) を淡褐色結晶として得る。

融点:203—205°C

IR (ヌジョール) :3350, 1690, 1580, 1510cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) :2.05 (3H, s), 3.21 (3H, s), 6.98 (1H, s), 7.2—7.6 (6H, m), 7.89 (2H, d, J=8Hz), 10.72 (1H, s)

Mass (m/z) :373 (M⁺), 331

実施例28

クロロ蟻酸メチル (0.163ml) のアセトニトリル (0.7ml) 溶液を1—(4—フルオロフェニル)—5—[4—(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾールー3—アミン (0.7g) とピリジン (0.171ml) のアセトニトリル (6ml) —テトラヒドロフラン (7ml) 搅拌溶液に—20°Cで滴下する。混合物を5°Cで1時間搅拌し、酢酸エチルで希釈後、水洗し、乾燥、濃縮する。残渣 (0.9g) をクロロホルムとエタノールの混合物から再結晶して、N—{1—(4—フルオロフェニル)—5—[4—(メチルスルホニル)フェニル]—3—ピラゾリル}カルバミン

酸メチル (0.51g) を淡褐色結晶として得る。

融点:225—227°C

IR (ヌジョール) :3320, 1730, 1585, 1510cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) :3.16 (3H, s), 3.62 (3H, s), 6.73 (1H, s), 7.1—7.5 (6H, m), 7.84 (2H, d, J=8Hz), 10.22 (1H, s)

Mass (m/z) :389 (M⁺), 357

実施例29

1—(4—フルオロフェニル)—5—[4—(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾールー3—アミン (0.8g) と塩化メタンスルホニル (0.224ml) のピリジン (8ml) 中混合物を室温で2時間搅拌する。ピリジンを留去し、残渣を酢酸エチルに溶解し、水および希塩酸で洗净後、乾燥、濃縮する。残留する油状物 (1.1g) をシリカゲル (20g) カラムクロマトグラフィーに付し、トルエンと酢酸エチルの混合溶媒 (2:1) で溶出する。生成物 (0.74g) をエタノールから再結晶して、N—{1—(4—フルオロフェニル)—5—[4—(メチルスルホニル)フェニル]—3—ピラゾリル}メタンスルホニアミド (0.62g) を淡褐色結晶として得る。

融点:186—187°C

IR (ヌジョール) :3150, 1555, 1520cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) :3.17 (3H, s), 3.24 (3H, s), 6.55 (1H, s), 7.2—7.5 (6H, m), 7.91 (2H, d, J=8.5Hz), 10.37 (1H, s)

Mass (m/z) :409 (M⁺)

実施例30

1—(4—アミノフェニル)—5—[4—(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾールー3—カルボニトリル (0.7g) と蟻酸 (1ml) のホルマリン (37%, 5ml) 中混合物を30分間還流する。クロロホルムを加え、混合物を水洗後、乾燥、濃縮する。残留する油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルとトルエンの混合溶媒 (2:1) で溶出する。得られた生成物を酢酸エチルから再結晶して、1—[4—(ジメチルアミノ)フェニル]—5—[4—(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾールー3—カルボニトリル (0.46g) を結晶として得る。

融点:171—172°C

IR (ヌジョール) :2240, 1610, 1530cm⁻¹

Mass (m/z) :366 (M⁺)

実施例31

1—(4—アミノフェニル)—5—[4—(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾールー3—カルボニトリル (1g)、沃化メチル (0.42g) および炭酸カリウム (0.6g) のN,N—ジメチルホルムアミド (10ml) 中混合物を室温で1時間搅拌する。混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。抽出物を水洗し、乾燥、濃縮する。残渣 (1.2g) をシリカゲル (20g) カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出して、1—[4—(メチルア

ミノ) フェニル] - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピラゾール-3-カルボニトリル (0.31g) を結晶として得る。

融点:166-168°C

IR (ヌジョール) :3450, 2240, 1610, 1530cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) :2.51 (3H, d, J=5Hz), 3.25 (3H, s), 6.17 (1H, q, J=5Hz), 6.5-8.0 (9H, m)

実施例10と同様にして下記の化合物 (実施例32) を得る。

実施例32

1 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (メチルチオ) フェニル] ピラゾール-3-イルメチルアミン

IR (薄膜) :3400, 3300, 1600, 1500cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) :1.85 (2H, s), 2.47 (3H, s), 3.96 (2H, s), 6.43 (1H, s), 7.0-7.4 (8H, m)

Mass (m/z) :313 (M⁺)

実施例24と同様にして下記の化合物 (実施例33-1) から33-7))を得る。

実施例33

1) 1 - (2 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (メチルスルフィニル) フェニル] ピラゾール-3-カルボニトリル

融点:139-140°C

IR (ヌジョール) :2250, 1600, 1500cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) :2.73 (3H, s), 6.96 (1H, s), 7.0-7.7 (8H, m)

Mass (m/z) :325 (M⁺), 310

2) 1 - (2,4-ジフルオロフェニル) - 5 - [4 - (メチルフィニル) フェニル] ピラゾール-3-カルボニトリル

融点:136-137°C

IR (ヌジョール) :2260, 1615, 1520cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) :2.74 (3H, s), 6.8-7.7 (8H, m)

Mass (m/z) :343 (M⁺), 328

3) 1 - [4 - (N - ホルミルメチルアミノ) フェニル] - 5 - [4 - (メチルスルフィニル) フェニル] ピラゾール-3-カルボニトリル

IR (薄膜) :2250, 1680, 1610, 1515cm⁻¹

4) 5 - [4 - (メチルスルフィニル) フェニル] - 1 - (4 - ニトロフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ピラゾール

融点:167-168°C

IR (ヌジョール) :1600, 1530, 1495cm⁻¹

Mass (m/z) :395 (M⁺)

5) 3 - (フルオロメチル) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (メチルスルフィニル) フェニル] ピラゾール

融点:130-131°C

IR (ヌジョール) :1600, 1515cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) :2.75 (3H, s), 5.36 (1H, s), 5.60 (1

H, s), 6.69 (1H, s), 7.0-7.7 (8H, m)

Mass (m/z) :332 (M⁺)

6) 3 - (クロロエチル) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (メチルスルフィニル) フェニル] ピラゾール

融点:96-97°C

IR (ヌジョール) :1600, 1515cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) :2.75 (3H, s), 4.70 (2H, s), 6.65 (1H, s), 7.0-7.7 (8H, m)

Mass (m/z) :348 (M⁺)

7) 3 - (ジフルオロメチル) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (メチルスルフィニル) フェニル] ピラゾール

融点:165-166°C

IR (ヌジョール) :1600, 1515cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) :2.75 (3H, s), 6.5-7.7 (10H, m)

Mass (m/z) :350 (M⁺), 335

実施例26と同様にして下記の化合物 (実施例34-1) から34-13))を得る。

実施例34

1) 1 - (4 - アミノフェニル) - 5 - [5 - (メチルスルホニル) フェニル] - 2 - チエニル] ピラゾール-3-カルボニトリル

融点:200-203°C

IR (ヌジョール) :3500, 3420, 2250, 1620, 1520cm⁻¹

Mass (m/z) :344 (M⁺)

2) 1 - (4 - アミノフェニル) - 5 - (4 - トリル) ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

融点:174-175°C

IR (ヌジョール) :3460, 3380, 1730, 1700, 1635, 1520cm⁻¹

Mass (m/z) :321 (M⁺)

3) 1 - (4 - アミノフェニル) - 1 - (4 - メトキシフェニル) ピラゾール-3-カルボニトリル

融点:175-177°C

IR (ヌジョール) :3420, 3350, 2250, 1640, 1610, 1520cm⁻¹

Mass (m/z) :290 (M⁺)

4) 1 - (4 - アミノフェニル) - 5 - [4 - (メチルチオ) フェニル] ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

融点:153-155°C

IR (ヌジョール) :3450, 3350, 3230, 1715, 1635, 1610, 1520cm⁻¹

Mass (m/z) :353 (M⁺)

5) 1 - (2 - アミノフェニル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピラゾール-3-カルボニトリル

融点:191-192°C

IR (ヌジョール) :3500, 3400, 2250, 1635, 1600, 1500cm⁻¹

Mass (m/z) :338 (M⁺)

6) 1 - (2 - アミノ-4 - フルオロフェニル) - 5 -

[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール-3カルボニトリル
融点:206-208°C
IR(ヌジョール):3500, 3400, 2250, 1630, 1510cm⁻¹
Mass(m/z):356(M⁺)
7) 1-[4-(4-アミノフェニル)-5-[4-(メチルチオ)フェニル]-3-(トリフルオロメチル)ピラゾール
融点:112-113°C
IR(ヌジョール):3500, 3400, 1625, 1600, 1520, 1500cm⁻¹
Mass(m/z):349(M⁺)
8) 1-[4-(4-アミノフェニル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-(トリフルオロメチル)ピラゾール
融点:250-251°C
IR(ヌジョール):3500, 3400, 1640, 1600, 1520, 1500cm⁻¹
Mass(m/z):381(M⁺)
9) 1-[4-(4-アミノフェニル)-5-[4-(メチルスルフィニル)フェニル]-3-(トリフルオロメチル)ピラゾール
融点:213-214°C
IR(ヌジョール):3500, 3380, 3250, 1645, 1610, 1525, 1505cm⁻¹
Mass(m/z):365(M⁺)
10) 1-[4-(4-アミノフェニル)-3-[メチルスルホニル]-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール
融点:208-210°C
IR(ヌジョール):3500, 3400, 1635, 1605, 1520cm⁻¹
Mass(m/z):391(M⁺)
11) 1-[4-(4-アミノフェニル)-3-(フルオロメチル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール
融点:112-116°C
IR(ヌジョール):3420, 3240, 1610, 1520cm⁻¹
12) 1-[4-(4-アミノフェニル)-3-(ジフルオロメチル)-5-[4-(メチルチオ)フェニル]ピラゾール
IR(薄膜):3500, 3380, 1625, 1520cm⁻¹
13) 1-[4-(4-アミノフェニル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール-3カルボン酸エチルエステル
融点:245-247°C
IR(ヌジョール):3450, 3350, 1740, 1645, 1605, 1520cm⁻¹
NMR(DMSO-d₆, δ):1.32(3H, t, J=7Hz), 3.24(3H, s), 4.33(2H, q, J=7Hz), 5.51(2H, s), 6.5-8.0(9H, m)
Mass(m/z):385(M⁺)

実施例27と同様にして下記の化合物(実施例35-1)および35-2)を得る。

実施例35

1) 5-[4-(アセトアミド)フェニル]-1-(4-フルオロフェニル)ピラゾール-3カルボキサミド
融点:273-275°C
IR(ヌジョール):3500, 3200, 1670, 1600, 1550, 1510cm⁻¹
Mass(m/z):338(M⁺)
2) 1-[4-(アセトアミド)フェニル]-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール-3カルボニトリル
融点:206-207°C
IR(ヌジョール):3270, 2250, 1690, 1670, 1605, 1555, 1515cm⁻¹
NMR(DMSO-d₆, δ):2.07(3H, s), 3.25(3H, s), 7.3-8.0(9H, m), 10.21(1H, s)
Mass(m/z):380(M⁺), 338

実施例29と同様にして下記の化合物(実施例36)を得る。

実施例36

1-[4-(メチルスルホニルアミノ)フェニル]-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール-3カルボニトリル
融点:232-233°C
IR(ヌジョール):3240, 2250, 1600, 1515cm⁻¹
NMR(DMSO-d₆, δ):3.09(3H, s), 3.26(3H, s), 7.2-8.0(9H, m), 10.17(1H, s)
Mass(m/z):416(M⁺)

実施例31と同様にして下記の化合物(実施例37-1)から37-4))を得る。

実施例37

1) 1-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-チエニル]ピラゾール-3カルボニトリル
融点:168-169°C
IR(ヌジョール):2250, 1610, 1525cm⁻¹
NMR(DMSO-d₆, δ):3.01(6H, s), 3.33(3H, s), 6.7-7.8(7H, m)
Mass(m/z):372(M⁺)
2) 1-[4-(エチルアミノ)フェニル]-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール-3カルボニトリル
融点:167-168°C
IR(ヌジョール):3400, 2240, 1610, 1525cm⁻¹
NMR(CDCl₃, δ):1.28(3H, t, J=7Hz), 3.07(3H, s), 3.13(2H, q, J=7Hz), 6.5-8.0(9H, m)
Mass(m/z):366(M⁺), 351
3) 1-[4-(ジエチルアミノ)フェニル]-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール-3カルボニトリル
融点:155-156°C
IR(ヌジョール):2240, 1610, 1520cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 1.18 (6H, t, J=7Hz), 3.07 (3H, s), 3.37 (4H, q, J=7Hz), 6.5-8.0 (9H, m)
 Mass (m/z) : 394 (M⁺), 379
 4) 3-(フルオロメチル)-1-[4-(メチルアミノ)フェニル]-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール
 融点:151-153°C
 IR (ヌジョール) : 3425, 1615, 1535cm⁻¹
 NMR (CDCl₃, δ) : 2.85 (3H, s), 3.06 (3H, s), 3.94 (1H, s), 5.36 (1H, s), 5.60 (1H, s), 6.5-8.0 (9H, m)
 Mass (m/z) : 359 (M⁺)

実施例38

1-(4-フルオロフェニル)-5-[5-(メチルチオ)-2-チエニル]ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (2.1g) とナトリウムメトキシド (895mg) のホルムアミド (10ml) 中混合物を100°Cで1時間攪拌する。反応混合物に水を加え、析出物を集め、水洗後、減圧下に乾燥して、1-(4-フルオロフェニル)-5-[5-(メチルチオ)-2-チエニル]ピラゾール-3-カルボキサミド (1.6g) を結晶として得る。

融点:132-140°C

IR (ヌジョール) : 3500, 3300, 3200, 1700, 1665, 1600, 1510cm⁻¹
 Mass (m/z) : 333 (M⁺)

実施例38と同様にして下記の化合物（実施例39-1）から39-16)を得る。

実施例39

- 1) 5-[5-(メチルチオ)-2-チエニル]-1-(4-フルオロフェニル)ピラゾール-3-カルボキサミド
 IR (ヌジョール) : 3350, 3180, 1675, 1595, 1520cm⁻¹
- 2) 1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(N-ホルミルメチルアミノ)フェニル]ピラゾール-3-カルボキサミド
 融点:222-224°C
 IR (ヌジョール) : 3500, 3430, 3200, 1660, 1615, 1510cm⁻¹
 Mass (m/z) : 338 (M⁺)
- 3) 5-(4-アミノフェニル)-1-(4-フルオロフェニル)ピラゾール-3-カルボキサミド
 融点:195-199°C
 IR (ヌジョール) : 3500, 3360, 3200, 1675, 1630, 1610, 1510cm⁻¹
 Mass (m/z) : 296 (M⁺)
- 4) 1-[4-(N-ホルミルメチルアミノ)フェニル]-5-(4-トリル)ピラゾール-3-カルボキサミド
 融点:202-206°C
 IR (ヌジョール) : 3400, 3200, 1665, 1610, 1520cm⁻¹
 Mass (m/z) : 334 (M⁺)
- 5) 1-(4-フルオロフェニル)-5-(4-メトキ

シフェニル)ピラゾール-3-カルボキサミド
 融点:136-142°C
 IR (ヌジョール) : 3500, 3350, 3200, 1705, 1690, 1665, 1610, 1510cm⁻¹
 Mass (m/z) : 311 (M⁺)

- 6) 5-(4-メトキシフェニル)-1-(4-ニトロフェニル)ピラゾール-3-カルボキサミド
 融点:200-202°C
 IR (ヌジョール) : 3400, 3170, 1680, 1610, 1595, 1520cm⁻¹
 Mass (m/z) : 338 (M⁺)
- 7) 1,5-ビス(4-メトキシフェニル)ピラゾール-3-カルボキサミド
 融点:130-131°C
 IR (ヌジョール) : 3450, 3300, 3250, 1675, 1660, 1610, 1510cm⁻¹
- 8) 5-(4-アセチルフェニル)-1-(4-フルオロフェニル)ピラゾール-3-カルボキサミド
 融点:>300°C
 IR (ヌジョール) : 3500, 3420, 1675, 1590, 1510cm⁻¹
- 9) 5-(4-シアノフェニル)-1-(4-フルオロフェニル)ピラゾール-3-カルボキサミド
 融点:181-185°C
 IR (ヌジョール) : 3500, 3350, 2240, 1660, 1600, 1510cm⁻¹
 Mass (m/z) : 306 (M⁺)
- 10) 1-(2-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルチオ)フェニル]ピラゾール-3-カルボキサミド
 融点:140-146°C
 IR (ヌジョール) : 3400, 3300, 1670, 1600, 1500cm⁻¹
 Mass (m/z) : 327 (M⁺)
- 11) 1-(2,5-ジフルオロフェニル)-5-[4-(メチルチオ)フェニル]ピラゾール-3-カルボキサミド
 融点:185-187°C
 IR (ヌジョール) : 3450, 3300, 3150, 1690, 1610, 1510cm⁻¹
 NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.46 (3H, s), 7.0-7.8 (10H, m)
 Mass (m/z) : 345 (M⁺)
- 12) 1-[4-(N-ホルミルメチルアミノ)フェニル]-5-[4-(メチルチオ)フェニル]ピラゾール-3-カルボキサミド
 融点:183-189°C
 IR (ヌジョール) : 3350, 3200, 1670, 1655, 1605, 1520cm⁻¹
 NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.47 (3H, s), 3.23 (3H, s), 6.9-7.7 (11H, m), 8.65 (1H, s)
 Mass (m/z) : 366 (M⁺)
- 13) 5-[4-(メチルチオ)フェニル]-1-(2-ニトロフェニル)ピラゾール-3-カルボキサミド
 融点:196-199°C (分解)

IR (ヌジョール) : 3500, 3160, 1690, 1610, 1530cm⁻¹
 Mass (m/z) : 354 (M⁺)
 14) 1 - [4 - (4 - フルオロー-2 - ニトロフェニル) - 5 - [4 - (メチルチオ) フェニル] ピラゾール-3 - カルボキサミド
 IR (ヌジョール) : 3430, 3200, 1670, 1590, 1540, 1510cm⁻¹
 15) 1 - [4 - (N - ホルミルメチルアミノ) フェニル] - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピラゾール-3 - カルボニトリル
 融点: 109 - 118°C
 IR (ヌジョール) : 3350, 1665, 1600, 1520cm⁻¹
 Mass (m/z) : 398 (M⁺)
 16) 1 - [2 - クロロフェニル] - 5 - [4 - (メチルチオ) フェニル] ピラゾール-3 - カルボキサミド
 融点: 195 - 201°C
 IR (ヌジョール) : 3450, 3150, 1690, 1610, 1590cm⁻¹
 Mass (m/z) : 343 (M⁺)

実施例40

1 - (4 - アミノフェニル) - 5 - [5 - (メチルスルホニル) - 2 - チエニル] ピラゾール-3 - カルボニトリル (1.1g) と蟻酸 (5ml) の混合物を30分間還流する。混合物を濃縮し、残渣を水で粉末化して、1 - [4 - (ホルミルアミノ) フェニル] - 5 - [5 - (メチルスルホニル) - 2 - チエニル] ピラゾール-3 - カルボニトリル (1.1g) を結晶として得る。

融点: 152 - 158°C

IR (ヌジョール) : 3260, 2250, 1675, 1605, 1515cm⁻¹

Mass (m/z) : 372 (M⁺)

実施例40と同様にして下記の化合物 (実施例41 - 1) から41 - 11))を得る。

実施例41

1) 1 - [4 - (ホルミルアミノ) フェニル] - 5 - [4 - トリル] ピラゾール-3 - カルボン酸エチルエステル

融点: 201 - 203°C

IR (ヌジョール) : 3260, 1730, 1690, 1600, 1530cm⁻¹

2) 1 - [4 - (ホルミルアミノ) フェニル] - 5 - [4 - メトキシフェニル] ピラゾール-3 - カルボニトリル

IR (薄膜) : 3300, 2250, 1690, 1610, 1515cm⁻¹

3) 1 - [4 - (ホルミルアミノ) フェニル] - 5 - [4 - (メチルチオ) フェニル] ピラゾール-3 - カルボン酸エチルエステル

融点: 190 - 192°C

IR (ヌジョール) : 3250, 1730, 1690, 1605, 1520cm⁻¹

4) 1 - [4 - (ホルミルアミノ) フェニル] - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピラゾール-3 - カルボニトリル

融点: 195 - 197°C

IR (ヌジョール) : 3270, 2240, 1690, 1670, 1605, 1550, 1510cm⁻¹

5cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 3.26 (3H, s), 7.2 - 8.0 (9H, m), 8.32 (1H, s), 10.48 (1H, s)

Mass (m/z) : 366 (M⁺)

5) 1 - [2 - (ホルミルアミノ) フェニル] - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピラゾール-3 - カルボニトリル

融点: 109 - 118°C

IR (ヌジョール) : 3330, 2250, 1700, 1600, 1520cm⁻¹

Mass (m/z) : 336 (M⁺), 338

6) 1 - [4 - (ホルミルアミノ) フェニル] - 5 - [4 - (メチルチオ) フェニル] - 3 - (トリフルオロメチル) ピラゾール

融点: 134 - 135°C

IR (ヌジョール) : 3370, 1700, 1605, 1530cm⁻¹

Mass (m/z) : 377 (M⁺)

7) 1 - [4 - (ホルミルアミノ) フェニル] - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 3 - (トリフルオロメチル) ピラゾール

融点: 163 - 166°C

IR (ヌジョール) : 3270, 1680, 1610, 1550, 1520, 1500cm⁻¹

Mass (m/z) : 409 (M⁺)

8) 1 - [4 - (ホルミルアミノ) フェニル] - 5 - [4 - (メチルスルフィニル) フェニル] - 3 - (トリフルオロメチル) ピラゾール

IR (薄膜) : 3270, 1690, 1610, 1525, 1500cm⁻¹

9) 1 - [4 - (ホルミルアミノ) フェニル] - 3 - (メチルスルホニル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピラゾール

融点: 193 - 195°C

IR (ヌジョール) : 3380, 1700, 1670, 1605, 1535cm⁻¹

Mass (m/z) : 419 (M⁺)

10) 3 - (ジフルオロメチル) - 1 - [4 - (ホルミルアミノ) フェニル] - 5 - [4 - (メチルチオ) フェニル] ピラゾール

融点: 127 - 131°C

IR (ヌジョール) : 3300, 1680, 1670, 1610, 1520cm⁻¹

Mass (m/z) : 359 (M⁺)

11) 1 - [4 - (ホルミルアミノ) フェニル] - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピラゾール-3 - カルボン酸エチルエステル

融点: 214 - 216°C

IR (ヌジョール) : 3270, 1740, 1670, 1605, 1555, 1510cm⁻¹

Mass (m/z) : 413 (M⁺)

実施例42

1 - [4 - (ホルミルアミノ) フェニル] - 5 - [5 - (メチルスルホニル) - 2 - チエニル] ピラゾール-3 - カルボニトリル (1.1g) のN,N-ジメチルホルムアミド (3ml) 溶液を水素化ナトリウム (60%, 118mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (2ml) 中懸濁液に滴下す

る。混合物を0°Cで30分間攪拌する。これにヨードメタン(0.84g)のN,N-ジメチルホルムアミド(2ml)溶液を0°Cで滴下する。得られた混合物を0°Cで1時間攪拌し、氷冷した希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。抽出物を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。残渣をエタノールから再結晶して、1-[4-(N-ホルミルメチルアミノ)フェニル]-5-[4-(メチルスルホニル)-2-チエニル]ピラゾール-3-カルボニトリル(1g)を結晶として得る。

融点:170-173°C

IR(ヌジョール):2250, 1675, 1600, 1520cm⁻¹

Mass(m/z):386(M⁺)

実施例42と同様にして下記の化合物(実施例43-1)から43-12)を得る。

実施例43

1) 1-[4-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(N-ホルミルメチルアミノ)フェニル]ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

融点:118-120°C

IR(ヌジョール):1715, 1680, 1610, 1515cm⁻¹

NMR(CDCl₃, δ):1.43(3H, t, J=7Hz), 3.32(3H, s), 4.46(2H, q, J=7Hz), 7.0-7.5(9H, m), 8.55(1H, s)

Mass(m/z):367(M⁺)

2) 1-[4-(N-ホルミルメチルアミノ)フェニル]-5-(4-トリル)ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

IR(薄膜):1720, 1675, 1610, 1515cm⁻¹

NMR(CDCl₃, δ):1.39(3H, t, J=7Hz), 2.32(3H, s), 3.28(3H, s), 4.42(2H, q, J=7Hz), 6.9-7.5(9H, m), 8.42(1H, s)

3) 1-[4-(N-ホルミルメチルアミノ)フェニル]-5-[4-(メトキシフェニル)ピラゾール-3-カルボニトリル

IR(薄膜):2250, 1680, 1610, 1515cm⁻¹

4) 1-[4-(N-ホルミルメチルアミノ)フェニル]-5-[4-(メチルチオ)フェニル]ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

IR(薄膜):1720, 1680, 1605, 1520cm⁻¹

NMR(CDCl₃, δ):1.42(3H, t, J=7Hz), 2.47(3H, s), 3.28(3H, s), 4.42(2H, q, J=7Hz), 6.9-7.4(9H, m), 8.37(1H, s)

5) 1-[4-(N-ホルミルメチルアミノ)フェニル]-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール-3-カルボニトリル

Mass(m/z):380(M⁺)

6) 1-[2-(N-ホルミルメチルアミノ)フェニル]-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール-3-カルボニトリル

融点:172-173°C

IR(ヌジョール):2250, 1670, 1600, 1500cm⁻¹

Mass(m/z):380(M⁺), 352

7) 1-[4-(N-ホルミルメチルアミノ)フェニル]-5-[4-(メチルチオ)フェニル]-3-(トリフルオロメチル)ピラゾール

融点:142-144°C

IR(ヌジョール):1680, 1610, 1520, 1500cm⁻¹

Mass(m/z):391

8) 1-[4-(N-ホルミルメチルアミノ)フェニル]-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-(トリフルオロメチル)ピラゾール

融点:118-120°C

IR(ヌジョール):1660, 1610, 1520, 1500cm⁻¹

Mass(m/z):423(M⁺)

9) 1-[4-(N-ホルミルメチルアミノ)フェニル]-5-[4-(メチルスルフィニル)フェニル]-3-(トリフルオロメチル)ピラゾール

IR(薄膜):1675, 1610, 1520, 1500cm⁻¹

10) 1-[4-(N-ホルミルメチルアミノ)フェニル]-3-(メチルスルホニル)フェニル]-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール

融点:146-150°C

IR(ヌジョール):1675, 1605, 1520cm⁻¹

Mass(m/z):433(M⁺)

11) 3-(ジフルオロメチル)-1-[4-(N-ホルミルメチルアミノ)フェニル]-5-[4-(メチルチオ)フェニル]ピラゾール

融点:109-115°C

IR(ヌジョール):1680, 1605, 1520cm⁻¹

Mass(m/z):373(M⁺)

12) 1-[4-(N-ホルミルメチルアミノ)フェニル]-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

IR(ヌジョール):1745, 1725, 1680, 1600, 1520cm⁻¹

Mass(m/z):427(M⁺)

実施例44

1-[4-(N-ホルミルメチルアミノ)フェニル]-5-[5-(メチルスルホニル)フェニル]-2-チエニル]ピラゾール-3-カルボニトリル(1g)と10%塩酸(3ml)のメタノール(15ml)中混合物を60°Cで3時間攪拌する。混合物を冷却後、濾過し、濾液を減圧濃縮する。残渣をエタノールで洗浄して、1-[4-(メチルアミン)フェニル]-5-[5-(メチルスルホニル)フェニル]-2-チエニル]ピラゾール-3-カルボニトリル塩酸塩(0.89g)を結晶として得る。

融点:205-207°C

IR(ヌジョール):2600, 2450, 2250, 1510cm⁻¹

NMR(DMSO-d₆, δ):2.76(3H, s), 3.33(3H, s), 6.77(2H, d, J=8Hz), 7.26(2H, d, J=8Hz), 7.43(1H, d, J=3Hz), 7.72(1H, s), 7.78(1H, d, J=3Hz)

Mass(m/z):358(M⁺)

実施例44と同様にして下記の化合物（実施例45-1）から45-14)を得る。

実施例45

1) 1-[4-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルアミノ)フェニル]フェニル]ピラゾール-3-カルボニトリル塩酸塩

融点:189-191°C

IR(ヌジョール):2650, 2450, 2250, 1510cm⁻¹

NMR(DMSO-d₆, δ):2.73(3H, s), 6.8-7.5(9H, m)

Mass(m/z):292(M⁺)

2) 1-[4-(メチルアミン)フェニル]-5-[4-トリル]ピラゾール-3-カルボニトリル塩酸塩

融点:199-201°C

IR(ヌジョール):2600, 2450, 2250, 1610, 1520cm⁻¹

NMR(DMSO-d₆, δ):2.29(3H, s), 2.76(3H, s), 6.9-7.4(9H, m), 7.62(2H, s)

Mass(m/z):288(M⁺)

3) 1-[4-(メチルアミノ)フェニル]-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール-3-カルボニトリル塩酸塩

融点:218-221°C

IR(ヌジョール):3450, 2650, 2460, 2250, 1600, 1510cm⁻¹

NMR(DMSO-d₆, δ):2.70(3H, s), 3.25(3H, s), 5.46(2H, s), 6.5-8.0(9H, m)

Mass(m/z):352(M⁺)

4) 1-[4-(メチルアミノ)フェニル]-5-[4-(メチルチオ)フェニル]ピラゾール-3-カルボニトリル塩酸塩

融点:113-120°C

IR(ヌジョール):3400, 2650, 2450, 2250, 1600, 1515cm⁻¹

NMR(DMSO-d₆, δ):2.46(3H, s), 2.74(3H, s), 6.57(2H, s), 6.5-7.4(9H, m)

Mass(m/z):320(M⁺)

5) 1-[4-(メチルアミノ)フェニル]-5-[4-(メチルスルフィニル)フェニル]ピラゾール-3-カルボニトリル塩酸塩

融点:175-177°C(分解)

IR(ヌジョール):2630, 2450, 2250, 1600, 1515cm⁻¹

NMR(DMSO-d₆, δ):2.74(3H, s), 2.76(3H, s), 6.53(2H, s), 6.7-7.8(9H, m)

Mass(m/z):336(M⁺), 319

6) 1-[2-(メチルアミノ)フェニル]-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール-3-カルボニトリル

融点:192-193°C

IR(ヌジョール):3450, 2250, 1610, 1520cm⁻¹

NMR(DMSO-d₆, δ):2.66(3H, d, J=5Hz), 3.22(3H, s), 5.33(1H, q, J=5Hz), 6.5-8.0(9H, m)

Mass(m/z):352(M⁺)

7) 1-[4-(メチルアミノ)フェニル]-5-[4-

- (メチルチオ)フェニル]-3-(トリフルオロメチル)ピラゾール

融点:168-169°C

IR(ヌジョール):3400, 1610, 1535, 1500cm⁻¹

NMR(CDCI₃, δ):2.47(3H, s), 2.84(3H, s), 6.5-7.3(9H, m)

Mass(m/z):363(M⁺)

8) 1-[4-(メチルアミノ)フェニル]-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-(トリフルオロメチル)ピラゾール塩酸塩

融点:200-202°C

IR(ヌジョール):2725, 2600, 2450, 1600, 1520, 1500cm⁻¹

NMR(DMSO-d₆, δ):2.75(3H, s), 3.26(3H, s), 6.8-8.0(9H, m), 8.42(2H, s)

Mass(m/z):395(M⁺)

9) 1-[4-(メチルアミノ)フェニル]-5-[4-(メチルスルフィニル)フェニル]-3-(トリフルオロメチル)ピラゾール塩酸塩

融点:171-172°C

IR(ヌジョール):2625, 2450, 1500cm⁻¹

NMR(DMSO-d₆, δ):2.76(6H, s), 6.8-7.8(10H, m)

Mass(m/z):379(M⁺)

10) 1-[4-(メチルアミノ)フェニル]-3-(メチルスルホニル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール塩酸塩

融点:209-211°C

IR(ヌジョール):2650, 2450, 1600, 1515cm⁻¹

NMR(DMSO-d₆, δ):2.74(3H, s), 3.26(3H, s), 3.35(3H, s), 6.7-8.0(9H, m)

Mass(m/z):405(M⁺)

11) 3-(ジフルオロメチル)-1-[4-(メチルアミノ)フェニル]-5-[4-(メチルチオ)フェニル]ピラゾール

融点:128-129°C

IR(ヌジョール):3360, 1610, 1530cm⁻¹

NMR(CDCI₃, δ):2.47(3H, s), 2.84(3H, s), 6.4-7.2(10H, m)

Mass(m/z):345(M⁺)

12) N-メチル-1-[4-(メチルアミノ)フェニル]-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール-3-カルボキサミド

融点:187-188°C

IR(ヌジョール):3400, 1670, 1650, 1610, 1560, 1525cm⁻¹

NMR(CDCI₃, δ):2.86(3H, s), 2.92(3H, d, J=5Hz), 3.06(3H, s), 4.03(1H, s), 6.5-8.0(10H, m)

Mass(m/z):384(M⁺)

13) N,N-ジメチル-1-[4-(メチルアミノ)フェニル]-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール-3-カルボキサミド

融点:204-205°C

IR (ヌジョール) : 3420, 1620, 1530cm⁻¹
 NMR (CDCl₃, δ) : 2.86 (3H, s), 3.07 (3H, s), 3.14 (3H, s), 3.44 (3H, s), 4.00 (1H, s), 6.4-8.0 (9H, m)
 Mass (m/z) : 395 (M⁺)
 14) 1 - [4 - (メチルアミノ) フェニル] - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピラゾール-3-カルボキサミド
 融点: 215-216°C
 IR (ヌジョール) : 3470, 3370, 3160, 1675, 1610, 1530cm⁻¹
 NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.69 (3H, d, J=5Hz), 3.24 (3H, s), 6.07 (1H, q, J=5Hz), 6.55 (2H, d, J=9Hz), 7.0-8.0 (9H, m)
 Mass (m/z) : 370 (M⁺)

実施例46

実施例44と同様にして得られた 1 - [4 - (メチルアミノ) フェニル] - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステルを実施例3と同様にして反応させて、1 - [4 - (メチルアミノ) フェニル] - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピラゾール-3-カルボン酸を得る。
 融点: 235-240°C (分解)

IR (ヌジョール) : 3400, 1715, 1610, 1530cm⁻¹
 NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.69 (3H, s), 3.24 (3H, s), 6.09 (1H, s), 6.55 (2H, d, J=9Hz), 7.05 (2H, d, J=9Hz), 7.17 (1H, s), 7.53 (2H, d, J=8Hz), 7.89 (2H, d, J=8Hz)
 z)
 Mass (m/z) : 371 (M⁺)

実施例47

1 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピラゾール-3-カルボニトリル (1g)、塩化アンモニウム (0.25g) およびアジ化ナトリウム (0.24g) のN,N-ジメチルホルムアミド (10ml) の混合物を105°Cで10時間攪拌する。混合物を氷水に注ぎ、析出物を集め、水洗後、エタノールとテトラヒドロフランの混合物から再結晶して、1 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 3 - (5 - テトラゾリル) ピラゾール (0.71g) を結晶として得る。

融点: 278-279°C (分解)

IR (ヌジョール) : 3150, 1655, 1620, 1600, 1510cm⁻¹
 NMR (DMSO-d₆, δ) : 3.27 (3H, s), 7.3-7.6 (7H, m), 7.95 (2H, d, J=8Hz)
 Mass (m/z) : 384 (M⁺)

実施例47と同様にして下記の化合物 (実施例48-1) および48-2)) を得る。

実施例48

1) 1 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (メチルチオ) フェニル] - 3 - (5 - テトラゾリル) ピラゾール

融点: 242-243°C (分解)

IR (ヌジョール) : 1605, 1510cm⁻¹
 NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.48 (3H, s), 7.1-7.6 (9H, s)
 Mass (m/z) : 352 (M⁺)
 2) 1 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (メチルスルフィニル) フェニル] - 3 - (5 - テトラゾリル) ピラゾール

融点: 272-273°C (分解)

IR (ヌジョール) : 1615, 1510cm⁻¹
 NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.79 (3H, s), 7.3-7.8 (9H, m)
 Mass (m/z) : 368 (M⁺)

実施例49

エチル 4 - [4 - (ホルミルアミノ) フェニル] - 2,4-ジオキソブタノエート (6g) と 4 - フルオロフェニルヒドラジン塩酸塩 (4.1g) の酢酸 (30ml) 中混合物を100°Cで2時間攪拌する。混合物を濃縮し、残渣を10%塩酸 (10ml) とメタノール (40ml) で60°Cで2時間処理する。溶媒を留去し、残渣を水に溶解する。得られた溶液を中性とし、酢酸エチルで抽出する。析出物を水洗し、乾燥後、減圧乾燥する。残渣をエタノールで洗浄して、5 - (4 - アミノフェニル) - 1 - (4 - フルオロフェニル) ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (3.4g) を結晶として得る。

融点: 158-160°C

IR (ヌジョール) : 3450, 3350, 3250, 1720, 1640, 1610, 1510cm⁻¹
 NMR (CDCl₃, δ) : 1.42 (3H, t, J=7Hz), 4.44 (2H, q, J=7Hz), 6.5-7.4 (9H, m)
 Mass (m/z) : 325 (M⁺)

実施例50

亜硝酸ナトリウム (0.26g) の水 (0.3ml) 溶液を含塩水浴で冷却した 1 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (メチルチオ) フェニル] - 3 - ピラゾールアミン (1g)、アセトニトリル (1ml)、硫酸 (0.6ml) および水 (1.6ml) の混合物に加える。混合物を0°Cで30分間攪拌する。得られた混合物を臭化第一銅 (645mg)、臭化ナトリウム (582mg)、臭化水素酸 (1.7ml) および水 (3ml) の混合物に80°Cで少量づつ加える。混合物を0°Cで30分間攪拌し、トルエンで抽出する。抽出物を水洗し、乾燥後、減圧濃縮する。得られた残渣をシリカゲル (10g) カラムクロマトグラフィーで精製して、3 - プロモ-1 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (メチルチオ) フェニル] ピラゾール (0.35g) を結晶として得る。

融点: 98-99°C

IR (ヌジョール) : 1600, 1510, 1680cm⁻¹
 NMR (CDCl₃, δ) : 2.48 (3H, s), 6.49 (1H, s), 6.9-7.3 (8H, m)
 Mass (m/z) : 364 (M⁺)

実施例51

4 - プロモ-1 - (4 - フルオロフェニル) - 5 -

[4-(メチルチオ)フェニル]ピラゾール(1.9g)とシアノ化第一銅(0.7g)の混合物を200°Cで6時間加熱する。混合物を酢酸エチルで抽出し、抽出物を減圧濃縮する。残渣(0.95g)をシリカゲル(20g)カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出して、1-[4-(フルオロフェニル)]-5-[4-(メチルチオ)フェニル]ピラゾール-4-カルボニトリル(0.95g)を得る。

融点:122-123°C

IR(ヌジョール):2230, 1600, 1505cm⁻¹

NMR(CDCl₃, δ):2.50(3H, s), 7.0-7.8(8H, m), 8.00(1H, s)

Mass(m/z):309(M⁺)

実施例52

臭素(0.9g)のジクロロメタン(2ml)溶液を氷冷した1-[4-(フルオロフェニル)]-5-[4-(メチルチオ)フェニル]ピラゾール(1.6g)のジクロロメタン(10ml)溶液に滴下する。混合物を5°Cで1時間攪拌し、亜硫酸水素ナトリウム溶液および水で洗浄し、乾燥後、減圧濃縮する。残渣(1.9g)をエタノールから再結晶して、4-ブロモ-1-[4-(フルオロフェニル)]-5-[4-(メチルチオ)フェニル]ピラゾール(1.3g)を得る。

融点:85-87°C

IR(ヌジョール):1600, 1510cm⁻¹

Mass(m/z):364, 362

実施例53

1-[4-(メチルチオ)フェニル]-3,3-ビス(メチルチオ)-2-プロパン-1-オノン(2.7g)と4-フルオロフェニルヒドラジン水和物(1.8g)の酢酸(15ml)中混合物を100°Cで7時間攪拌する。溶媒を留去し、残渣をエタノールに溶解する。不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮する。残渣をシリカゲル(25g)カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出して、1-[4-(フルオロフェニル)]-3-(メチルチオ)-5-[4-(メチルチオ)フェニル]ピラゾール(0.73g)を得る。

IR(ヌジョール):1590, 1510cm⁻¹

NMR(CDCl₃, δ):2.48(3H, s), 2.59(3H, s), 6.40(1H, s), 6.9-7.4(8H, m)

実施例53と同様にして下記の化合物(実施例54)を得る。

実施例54

3-(メチルチオ)-5-[4-(メチルチオ)フェニル]-1-[4-(ニトロフェル)ピラゾール

融点:71-73°C

IR(ヌジョール):1595, 1515, 1500cm⁻¹

Mass(m/z):357(M⁺)

実施例55

5-(4-アミノフェニル)-1-(4-フルオロフ

ェニル)ピラゾール-3-カルボキサミド(0.27g)と塩化メタンスルホニル(0.63g)のピリジン(5ml)中混合物を60°Cで5時間攪拌する。溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルと水の混合物に溶解する。有機層を分離し、水洗後、乾燥し、減圧濃縮する。残渣をエタノールから結晶化して、1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルスルホニルアミノ)フェニル]ピラゾール-3-カルボニトリル(0.19g)を得る。

融点:202-205°C

IR(ヌジョール):3160, 2250, 1615, 1510cm⁻¹

NMR(DMSO-d₆, δ):3.05(3H, s), 7.1-7.5(9H, m), 1.06(1H, s)

Mass(m/z):356(M⁺), 277

実施例56

1-(2-アミノ-4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール-3-カルボニトリル(0.87g)、沃化メチル(0.69g)および炭酸カリウム(0.27g)のN,N-ジメチルホルムアミド(5ml)中混合物を45°Cで19時間攪拌する。混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。抽出物を水洗し、乾燥後、減圧濃縮する。残渣(1g)をシリカゲル(15g)カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出する。

最初の溶出液から1-[2-(ジメチルアミノ)-4-フルオロフェニル]-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール-3-カルボニトリル(0.11g)を得る。

融点:200-202°C

IR(ヌジョール):2250, 1620, 1500cm⁻¹

NMR(DMSO-d₆, δ):2.11(6H, s), 3.21(3H, s), 6.7-7.9(8H, m)

Mass(m/z):384(M⁺)

次の溶出液から1-[4-フルオロ-2-(メチルアミノ)フェニル]-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール-3-カルボニトリル(0.44g)を得る。

融点:192-193°C

IR(ヌジョール):3450, 2250, 1620, 1530cm⁻¹

NMR(DMSO-d₆, δ):2.65(3H, d, J=3Hz), 3.23(3H, s), 5.68(1H, q, J=3Hz), 6.3-8.0(8H, m)

Mass(m/z):370(M⁺)

実施例57

1-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルチオ)-5-[4-(メチルチオ)フェニル]ピラゾール(0.73g)、30%過酸化水素(1.5ml)および濃硫酸(2滴)の酢酸(10ml)中混合物を60°Cで4時間攪拌する。溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルに溶解する。溶液を炭酸水素ナトリウム水溶液および水で順次洗浄し、乾燥後、濃縮する。残渣を酢酸エチルとエタノールの混合物から再結晶して、1-(4-フルオロフェニル)-3-(メチ

ルスルホニル) -5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール(0.54g)を結晶として得る。

融点:209-210°C

IR(ヌジョール):1600, 1515cm⁻¹

NMR(DMSO-d₆, δ):3.26(3H, s), 3.38(3H, s), 7.3-8.0(9H, m)

Mass(m/z):394(M⁺)

実施例57と同様にして下記の化合物(実施例58)を得る。

実施例58

3-(メチルスルホニル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1-(4-ニトロフェニル)ピラゾール

融点:187-189°C

IR(ヌジョール):1600, 1530, 1500cm⁻¹

Mass(m/z):421

実施例59

4-フルオロー-1-[4-(メチルチオ)フェニル]ブタン-1,3-ジオン(2g)と4-フルオロフェニルヒドラジン塩酸塩(1.6g)の酢酸(10ml)中混合物を5時間還流する。溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルに溶解する。得られた溶液を炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥後、減圧濃縮する。残渣(3g)をシリカゲルカルムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出する。最初の溶出液から3-(クロロメチル)-1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルチオ)フェニル]ピラゾール(1.3g)を油状物として得る。

IR(薄膜):1600, 1510cm⁻¹

NMR(CDCl₃, δ):2.44(3H, s), 4.64(2H, s), 6.49(1H, s), 6.8-7.3(8H, m)

Mass(m/z):332(M⁺)

次の溶出液から酢酸1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルチオ)フェニル]-3-ピラゾリルメチル(0.6g)を油状物として得る。

IR(薄膜):1740, 1600, 1515cm⁻¹

NMR(CDCl₃, δ):2.11(3H, s), 2.44(3H, s), 5.14(2H, s), 6.46(1H, s), 6.8-7.3(8H, m)

実施例60

塩化アセチル(0.48g)の酢酸エチル(10ml)溶液を氷冷した1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルチオ)フェニル]ピラゾール-3-イルメチルアミン(1.6g)とトリエチルアミン(1g)の酢酸エチル(50ml)溶液に滴下する。混合物を5°Cで1時間搅拌し、希塩酸、炭酸水素ナトリウム溶液および水で順次洗浄し、乾燥後、減圧濃縮する。N-[1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルチオ)フェニル]ピラゾール-3-イルメチル]アセトアミドを含む前記残渣(2.5g)とm-クロロ過安息香酸(2.8g)のジクロロメタン(50ml)中混合物を室温で一夜搅拌する。混合物を炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、減圧濃縮する。N-[1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール-3-イルメチル]アセトアミドを含む残留粉末(2.1g)にエタノール(40ml)と濃塩酸(15ml)を加える。混合物を7時間還流し、濃縮乾固する。残渣を水に溶解し、溶液を水酸化ナトリウムでアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出する。抽出物を水洗し、乾燥後、減圧濃縮する。得られた残渣(1.4g)をシリカゲル(100g)カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールの混合溶媒(10:1)で溶出して、1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール-3-イルメチルアミン(1.0g)を結晶として得る。

融点:150-152°C

IR(ヌジョール):3380, 3300, 1600, 1510cm⁻¹

NMR(CDCl₃, δ):1.85(2H, s), 3.07(3H, s), 3.99(2H, s), 6.57(1H, s), 7.0-7.5(6H, m), 7.87(2H, d, J=8Hz)

Mass(m/z):345(M⁺)

フロントページの続き

(51) Int. Cl. 6	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C O 7 D 401/04	2 3 1		C O 7 D 401/04	2 3 1
403/04	2 3 1		403/04	2 3 1
409/04	2 3 1		409/04	2 3 1

- (56) 参考文献 特開 平1-52758 (JP, A)
 特開 昭52-36666 (JP, A)
 特開 昭55-120583 (JP, A)
 特開 昭58-177977 (JP, A)
 特開 平1-226815 (JP, A)
 米国特許4146721 (U.S., A)